

---

ANNALES  
DE  
L'INSTITUT PASTEUR

---

MALADIE DU SOMMEIL

---

Cinq nouveaux cas de trypanosomiase chez les blancs.

ESSAIS DE TRAITEMENT

PAR M. LOUIS MARTIN

---

Dans l'espace d'une année, nous avons eu l'occasion d'étudier, à l'hôpital Pasteur, cinq nouveaux cas de maladie du sommeil chez des blancs.

Nous avons déjà montré dans un premier travail, publié en collaboration avec M. J. Girard <sup>1</sup>, que cette maladie était loin d'être rare chez les blancs, comme on l'avait cru si longtemps.

Depuis cette publication, à Paris même, M. Sicard <sup>2</sup> a pu observer un nouveau cas et M. Nattan-Larier <sup>3</sup> en a étudié deux; ce qui fait, avec nos cinq malades, huit nouvelles observations. En Belgique et en Angleterre, d'autres malades ont été observés et traités. L'on pourrait, actuellement, réunir facilement plus de trente observations chez les blancs, étudiées dans ces dernières années.

Des cinq malades entrés à l'hôpital Pasteur, un seul est mort. Les autres sont encore en traitement et ont été très améliorés; mais comme les cas sont assez dissemblables, nous allons les étudier d'abord séparément.

1. *Bulletin médical*, 29 avril 1905.

2. *Société médicale des hôpitaux*, 1905.

3. *Société médicale des hôpitaux*, 1906.

1<sup>re</sup> *Observation*. — Paul Jean-Marie V., âgé de 28 ans, sous-lieutenant d'infanterie coloniale, a été envoyé à l'hôpital Pasteur par M. le Dr Mathis, médecin des troupes coloniales.

Parti aux colonies comme sous-officier le 1<sup>er</sup> juin 1903, le lieutenant V. y demeura jusqu'à la fin novembre 1904, soit 18 mois.

Il séjourna à Fort-Lamy et voyagea dans les vallées du Chari et de l'Oubanghi.

Le 19 septembre 1906, il entre à l'hôpital Pasteur. Il est tellement malade qu'il est impossible de reconstituer son histoire; sa famille nous donne les quelques renseignements que voici :

A son retour des colonies, il se prépare à l'École Saint-Maixent, où il est reçu le 1<sup>er</sup> avril 1905. Il peut suivre l'école, mais avec difficulté; car il lui est impossible de travailler d'une façon régulière et suivie.

Le 1<sup>er</sup> avril 1906, il est nommé sous-lieutenant au 6<sup>e</sup> colonial à Brest où, après quelques mois de séjour, il est admis à l'hôpital et finalement renvoyé dans sa famille.

Depuis son retour des colonies, il reste deux ans et demi en France, et personne jusqu'à la fin n'a pensé à la maladie du sommeil; son frère, sergent dans l'infanterie coloniale, explique le cas au Dr Mathis qui soupçonne la vérité et l'envoie à l'hôpital Pasteur le 19 septembre 1906.

Cette histoire a dû être celle de bien des coloniaux qui ont été catalogués « anémie » et chez lesquels on ne pouvait porter un autre diagnostic; car pour caractériser la maladie du sommeil, il fallait connaître le trypanosome, savoir le chercher et le trouver, ce qui, même aujourd'hui, n'est pas toujours facile.

Un autre point intéressant est le suivant : V. reste deux ans en France avant de présenter des symptômes qui l'obligent à s'arrêter et ce n'est que deux ans et demi après son retour qu'il meurt de maladie du sommeil. Cette longue période d'incubation doit être signalée. Toutefois ce n'est pas un fait nouveau, car Guérin<sup>1</sup>, dans sa thèse en 1869, a indiqué que les nègres venus à la Martinique succombaient longtemps après leur départ de l'Afrique : il en cite plusieurs qui sont morts cinq ans après de maladie du sommeil authentique. L'observation de la malade qui a succombé sept ans après son départ de l'Afrique n'est pas

1. *Thèse de doctorat*. Paris, 1869.



aussi nette que les précédentes; il n'est pas absolument prouvé, par les symptômes et par la marche de la maladie, qu'elle a bien succombé à la maladie du sommeil.

Le malade, à son arrivée, est aussitôt examiné; le sang centrifugé ne contient pas de trypanosomes, mais il en existe dans le liquide céphalo-rachidien.

A l'examen clinique :

On trouve le malade somnolent, presque comateux; il est très amaigri et présente deux escarres sacrées de chaque côté de la ligne médiane.

La peau ne présente pas d'éruption, mais le malade a de fortes démangeaisons; de plus, il a par moments des sueurs très abondantes.

Quand il peut répondre, il accuse une forte douleur dans les pieds qui sont œdématiés.

Les ganglions de l'aisselle et de l'aîne sont augmentés de volume et durs des deux côtés.

Pendant 4 jours, il reste à l'hôpital presque toujours somnolent, couché sur l'un ou l'autre côté, la bouche ouverte laissant couler continuellement de la salive.

L'avant-dernier jour, il a pendant la nuit une crise épileptiforme, de la contracture des mâchoires, des vomissements bilieux.

Le dernier jour, il est dans le coma; ses extrémités sont cyanosées, ses yeux injectés, les muscles des lèvres et des sterno-cléido-mastoïdiens ont des tremblements convulsifs; tout le corps est recouvert de sueurs abondantes, il a des selles involontaires.

La respiration, régulière jusqu'à midi, s'accélère, devient très rapide, et le malade meurt le 25 septembre 1906 à 9 heures du soir.

Pendant son séjour, la température a évolué d'abord entre 37° et 38°, tandis que le pouls était à 120; les derniers jours, la température s'élève aux environs de 39° et le pouls monte à 140. Ce malade a donc présenté le symptôme, si fréquent dans cette affection, d'un pouls beaucoup plus rapide que ne le comporte la température.

Les urines du malade contenaient des traces d'albumine.

Le liquide céphalo-rachidien chauffé est devenu à peine louche.

Malgré la gravité du cas, nous avons injecté sous la peau du malade, dès le surlendemain de son entrée, 50 centigrammes d'atoxyl : il n'y a eu ni accident ni amélioration.

A l'autopsie, M. Salimbeni a noté : une légère lepto-méningite chronique, de l'hyperhémie de la pie-mère, une légère augmentation du liquide céphalo-rachidien dans les ventricules latéraux et dans les espaces sous-arachnoïdiens et un peu d'œdème cérébral.

Il y a en plus de la broncho-pneumonie au lobe supérieur à droite ; à droite et à gauche, il y a à la base de l'engouement hypostatique.

La rate est tuméfiée ; le myocarde est dégénéré ; les reins sont atteints de néphrite parenchymateuse ; le foie a de la dégénérescence graisseuse ; la muqueuse vésicale est parsemée d'hémorragies punctiformes ; les ganglions de l'aîne et de l'aisselle des deux côtés sont engorgés.

Le sang et le liquide céphalo-rachidienensemencés en bouillon ne donnent pas de culture.

A l'examen direct du liquide céphalo-rachidien, on trouve sous le microscope deux trypanosomes à peine mobiles.

Dans le sang on ne trouve rien.

Le sang et le liquide céphalo-rachidien inoculés dans le péritoine de rats et de cobayes n'ont pas infecté les animaux, soit parce que l'autopsie fut faite 24 heures après la mort, soit par suite de l'influence de l'atoxyl<sup>1</sup>.

\*  
\* \*

2<sup>e</sup> *Observation.* — Aloïs J., 31 ans. Missionnaire du Saint-Esprit, envoyé par le Dr Coffin de Paris.

Ce malade a séjourné dix ans aux colonies, les cinq dernières années au Congo français, dans la vallée de l'Alima ; il a eu du paludisme et deux bilieuses hématuriques, la dernière au mois de mars 1905 ; c'est à partir de cette bilieuse que tous les symptômes se sont établis et accentués.

Il souffre depuis une année environ, les premiers malaises ont été : fatigue générale, douleurs dans les jambes et les pieds, essoufflements et palpitations de cœur.

Il est en France depuis 5 mois. Durant ce temps, il a eu

.L'examen histologique sera publié ultérieurement.



2 accès de fièvre; le dernier s'est terminé par une suppuration de l'oreille.

Le Dr Coffin, avant de porter un diagnostic, voulut s'assurer que le malade n'avait pas de trypanosomes et nous l'envoya.

A son arrivée, le 25 avril 1906, le malade est très anémié; il a la figure pâle et bouffie; il marche difficilement et tout mouvement vif amène de l'essoufflement; il a l'aspect d'un cardiaque à une période avancée de la maladie. Lorsqu'on l'interroge, il hésite à répondre comme s'il entendait mal ou comme s'il ne comprenait pas.

Lorsqu'on l'examine, ce qui frappe surtout, c'est l'œdème des jambes et la bouffissure de la face; en plus tous les tissus paraissent infiltrés; il n'existe cependant pas d'ascite.

Le foie et la rate sont augmentés de volume.

Le cœur est volumineux; pas de bruits anormaux aux orifices, les bruits sont sourds, le premier temps est parfois dédoublé, bruit de galop par moments. A l'orifice aortique, le second temps est claqué.

Rien du côté de la peau : ni rougeur ni démangeaisons.

Tous les ganglions sont augmentés de volume, mais surtout les ganglions des aines et des aisselles.

La température est voisine de 37° et le pouls bat cependant 110 fois par minute.

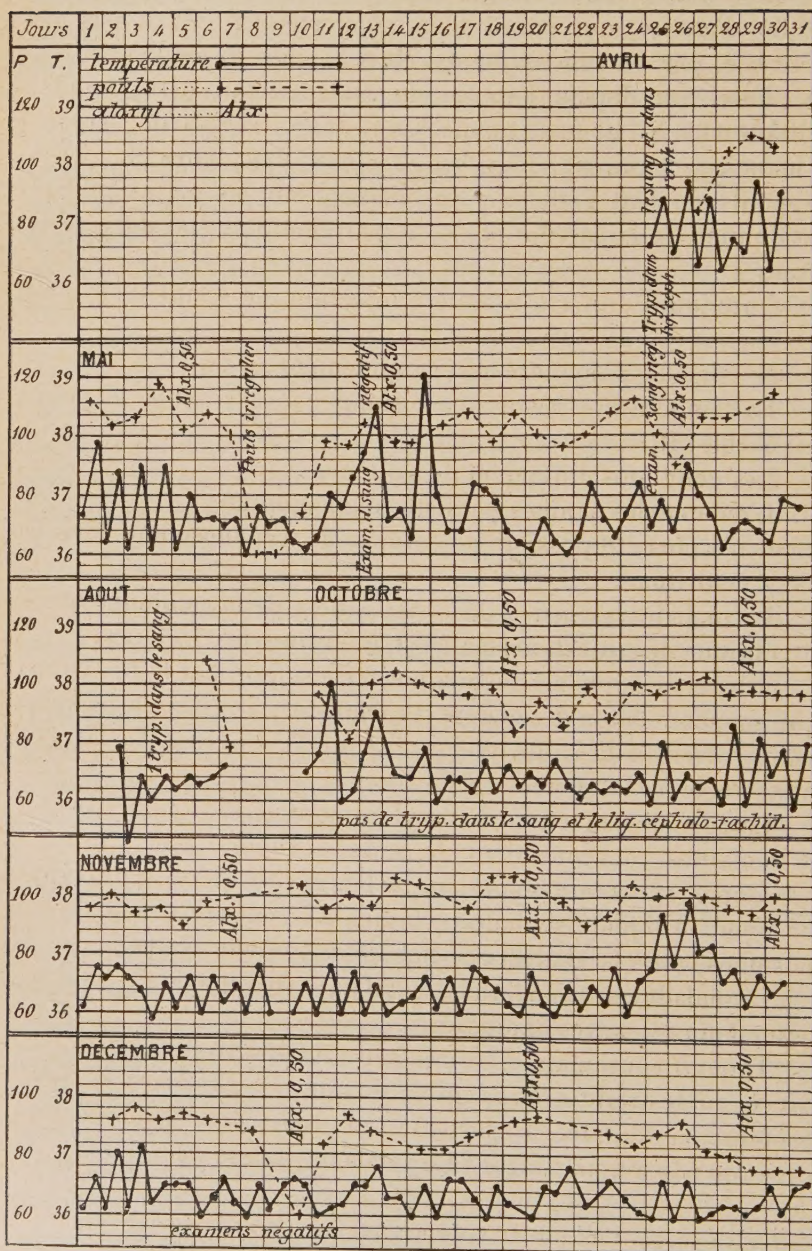
Enfin ce qui attire surtout l'attention, c'est une suppuration de l'oreille qui est très abondante et persiste ainsi jusqu'à la fin de mai.

Les urines sont claires et assez abondantes; il y a eu parfois des traces d'albumine.

En résumé le malade a une hypertrophie cardiaque, mais cette hypertrophie est-elle causée par une trypanosomiase? Nul ne pourrait le dire; car les seuls symptômes de cette maladie qu'on trouve chez ce malade sont : l'engorgement ganglionnaire, la dissociation du pouls et de la température, l'œdème douloureux des pieds.

Cependant, à l'examen du sang centrifugé, on trouve des trypanosomes et de filaires, et on en trouve aussi dans le liquide céphalo-rachidien; ce liquide se trouble manifestement à la chaleur.

Le sang estensemencé : le bouillon reste stérile.





Le 5 mai 1906, le malade reçoit une première injection de 0<sup>gr</sup>,50 d'atoxyl, qui paraît bien supportée : il n'y a pas de diarrhée, pas de vomissements. Mais 3 jours après l'injection, le pouls, qui depuis l'entrée du malade était petit, rapide, battant 100 à 110 fois, tombe à 60, avec irrégularité, battant 2 blanches, 2 noires, 3 blanches, 2 noires, 2 blanches, 3 noires ; le pouls devient petit, à peine perceptible, et on est obligé de donner de la caféine et de la spartéine. Cet état dure trois jours<sup>1</sup>.

Onze jours après la première injection, on donne 0,50 d'atoxyl.

Le malade s'améliore assez rapidement.

La température reste au voisinage de 37°, mais le pouls est à 100-110.

Les ganglions diminuent de volume.

L'œdème des jambes persiste, mais diminue.

Il n'a plus été possible de trouver de trypanosomes dans le sang centrifugé.

Le malade retourne à la maison-mère de la communauté et il continue des injections d'atoxyl, 0,50 tous les 15 jours.

Atteint de broncho-pneumonie il est soigné par le Dr Coffin, qui suspend l'atoxyl pendant sa maladie ; il est très malade, mais revient à la santé et entre pour la deuxième fois à l'hôpital Pasteur, le 16 août 1906.

La dernière injection d'atoxyl remontait au 7 juillet, soit à 6 semaines, et cependant le sang, examiné par plusieurs personnes après centrifugation, ne laisse voir qu'un seul trypanosome ; le liquide céphalo-rachidien ne contient pas de trypanosomes, et, à la chaleur, ce liquide se trouble très peu.

Le malade quitte encore l'hôpital pour revenir le 10 octobre, assez fatigué et très oppressé.

Tout en continuant à lui injecter tous les 10 jours 0,50 d'atoxyl, on le traite comme un cardiaque, en alternant la théobromine, la digitale, la spartéine, en usant du régime déchloruré ou du régime lacté. Le malade baisse de poids ; de

1. On a vu, par l'autopsie du malade 1, que le muscle cardiaque est dégénéré. Or, M. Vaquez, à la Société Médicale des Hôpitaux, janvier 1907, a montré que des malades atteints de myocardite ont des pouls lents et irréguliers ; nous pensons que chez notre malade, c'est surtout la myocardite qu'il faut incriminer.

66<sup>kg</sup>,500, il descend à 58 kilos et se maintient finalement à 60 kilos. Il est très amélioré et pendant les mois de janvier et février 1907, sa température ne dépasse pas 37 et son pouls reste entre 80 et 90. Jusqu'à ce jour (4 mars) son état demeure satisfaisant.

Ce qui est intéressant dans cette observation, c'est que, malgré un très mauvais état général, malgré que l'atoxyl ait été administré à faible dose, 0,50, et à intervalles espacés (tous les 15 jours), ce malade s'est amélioré et les trypanosomes ont disparu du sang et du liquide céphalo-rachidien. Ces doses étaient toutefois trop faibles, car les œdèmes persistaient et l'état général ne s'améliorait pas; aussi, lors de son troisième séjour, nous avons rapproché les injections d'atoxyl, sans augmenter la dose: nous avons donné tous les 10 jours 0,50 d'atoxyl et l'état du malade s'est amélioré très rapidement.

Ce malade a eu des suppurations de l'oreille; sont-elles dues au trypanosome? Nous ne le pensons pas et croyons qu'il est préférable de penser aux filaires ou plus simplement à un otite par infection; quoique dans les antécédents du malade, rien ne nous autorise à émettre cette dernière hypothèse.

Peut-on mettre les complications cardiaques sur le compte de la trypanosomiase? Étant donnée la grande amélioration du malade à la suite du traitement, nous inclinons fort à accuser les trypanosomes; ce qui paraît certain, c'est que ce malade est actuellement porteur d'une lésion myocardique bien établie et qu'il n'est plus possible de le rétablir complètement; malgré qu'il soit dans toute la force de l'âge (32 ans), il est difficile de songer à le renvoyer aux colonies, tandis qu'en France, avec des soins, il pourra encore vivre et être utile.

\*  
\* \*

3<sup>e</sup> Observation. — Joseph B., 33 ans. Missionnaire des Pères du Saint-Esprit. Malade envoyé par le Dr Coffin de Paris.

Parti de Bordeaux le 10 septembre 1898, il arrivait à Brazzaville le 13 octobre, et, quinze jours après, gagnait la mission de Saint-Paul-des-Rapides, à Bangui.

Pendant les trois premières années, il fut très éprouvé par les fièvres qui revenaient à périodes fixes, d'abord tous les 15 jours et ensuite toutes les trois semaines, puis tous les mois.



Au bout de la deuxième année il eut une « bilieuse hématurique » qui le rendit très malade. A partir de ce moment, les fièvres devinrent plus rares; toutefois il ne passa jamais 3 mois sans quelques jours de fièvre. La troisième année, nouvelle bilieuse qui l'oblige à garder le lit dix jours. Puis sa santé va en s'améliorant. Il est mieux acclimaté. Il a encore de temps en temps des fièvres, mais pas très fortes.

Au bout de la 7<sup>e</sup> année, fin juillet 1905, les fièvres reparaissent et deviennent fréquentes; au commencement d'août, il entreprend dans l'intérieur un voyage qu'il doit interrompre; il est obligé par la fièvre de rentrer à Bangui. Une nouvelle bilieuse (la 3<sup>e</sup>) se déclare et dure 3 semaines. La fièvre est plus tenace que de coutume. A partir de cette époque, la fièvre fait son apparition presque tous les soirs, vers les 4 heures. En même temps se produit une poussée furonculaire qui ne se termine qu'au mois de février 1906.

Vers le mois d'octobre 1905, le malade sent des fourmillements dans les pieds; il croit toujours avoir des cailloux dans les souliers, il lui est impossible de rester longtemps debout. A partir de ce moment, ses forces diminuent, les ganglions du cou enflent, sans le faire souffrir cependant. Il en est ainsi jusqu'au mois de décembre, les fièvres ne cessent pas et le mal des pieds augmente; cet état est attribué à l'anémie.

Après Noël, le malade descend au poste de Libenghé (poste belge). A peine a-t-il débarqué que le Dr Rodhain remarque ses ganglions du cou et se demande s'il n'aurait pas la maladie du sommeil. Dès le lendemain de son arrivée, il lui prend du sang au doigt. Il découvre 3 trypanosomes. Pendant 4 jours, il recommence l'examen et chaque fois il trouve des trypanosomes.

Le diagnostic était dès lors établi. Immédiatement le Dr Rodhain décidait le malade à rentrer en France et, en attendant, ordonnait de la liqueur de Fowler, le seul remède qu'on avait alors en Afrique.

Réellement très malade depuis le mois d'août 1905, le missionnaire quittait Brazzaville le 15 janvier, et arrivait en France le 18 mars, après avoir fait naufrage et avoir été débarqué d'un paquebot comme suspect de maladie contagieuse.

Le 21 mars 1906, quand Joseph B. se présente à l'hôpital Pasteur, il est très fatigué, marche difficilement, le corps plié en deux, et ne peut monter quelques marches sans être soutenu. Ce qui frappe, c'est sa pâleur et son amaigrissement; sous sa peau trop lâche, en arrière, à la nuque, de chaque côté de la ligne médiane, deux ganglions font saillie : celui de gauche est le plus développé et de la grosseur d'une noisette; à l'examen, on trouve tous les autres ganglions volumineux.

On retrouve chez lui l'existence des principaux symptômes classiques : fatigue générale, douleurs dans les pieds, œdème des jambes, transpirations abondantes; il n'y a pas de rougeurs, pas de démangeaisons.

Il se plaint d'accès de fièvre survenant tous les jours, et quand la température tombe, le pouls reste à 110-120.

Le malade a depuis quelque temps des épistaxis qui se sont renouvelées presque chaque jour dans les premiers temps de son séjour à l'hôpital.

A l'examen, on trouve un gros foie, une grosse rate.

Il n'y a pas d'albumine dans les urines.

L'examen du sang, pratiqué par M. Besredka, donne :

	Globules rouges.....	4.060.000
	Globules blancs.....	12.700
dont	Polynucléaires.....	51 0/0
	Mononucléaires.....	40 0/0

Dans les polynucléaires, il y a 12 0/0 d'éosinophiles.

Comme le docteur Rodhain, nous trouvons des trypanosomes dans les ganglions, dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien.

Sur les indications de M. Laveran, ce malade est soumis au traitement mixte : arsenic et trypanroth.

Du 25 mars au 28 mai 1906, il reçoit sous la peau, en différentes injections, 34 c. c. de solution arsenicale représentant 155 milligrammes d'acide arsénieux et de 2<sup>gr</sup>,60 de trypanroth.

Ces injections sont bien supportées et le malade devient après 5 jours uniformément rouge.

Le malade, tout en restant très faible, s'améliore cependant



et les ganglions diminuent de volume, les accès de fièvre s'espacent mais persistent, enfin les épistaxis reviennent presque chaque jour. Du reste le malade se plaint fréquemment d'une douleur dans le nez et dans le front.

Le 19 avril, il a un zona thoracique.

Le 30 avril, il accuse une violente douleur dans le nez et les sinus, puis le lendemain une très forte douleur dans la gorge. le tout accompagné d'une grande fièvre : la température oscille entre 38° et 40°. Le malade est vu par le Dr Collinet, qui constate une ulcération sur les cornets, pense à une sinusite et ordonne des lavages du nez.

A partir du 1<sup>er</sup> mai, le malade a manifestement un érysipèle de la face qu'on ne peut diagnostiquer que par le bourrelet qui circonscrit la tuméfaction de la plaque érysipélateuse ; car le malade étant tout rouge par le fait du trypanroth, il est impossible de se baser sur la rougeur de la peau pour faire le diagnostic.

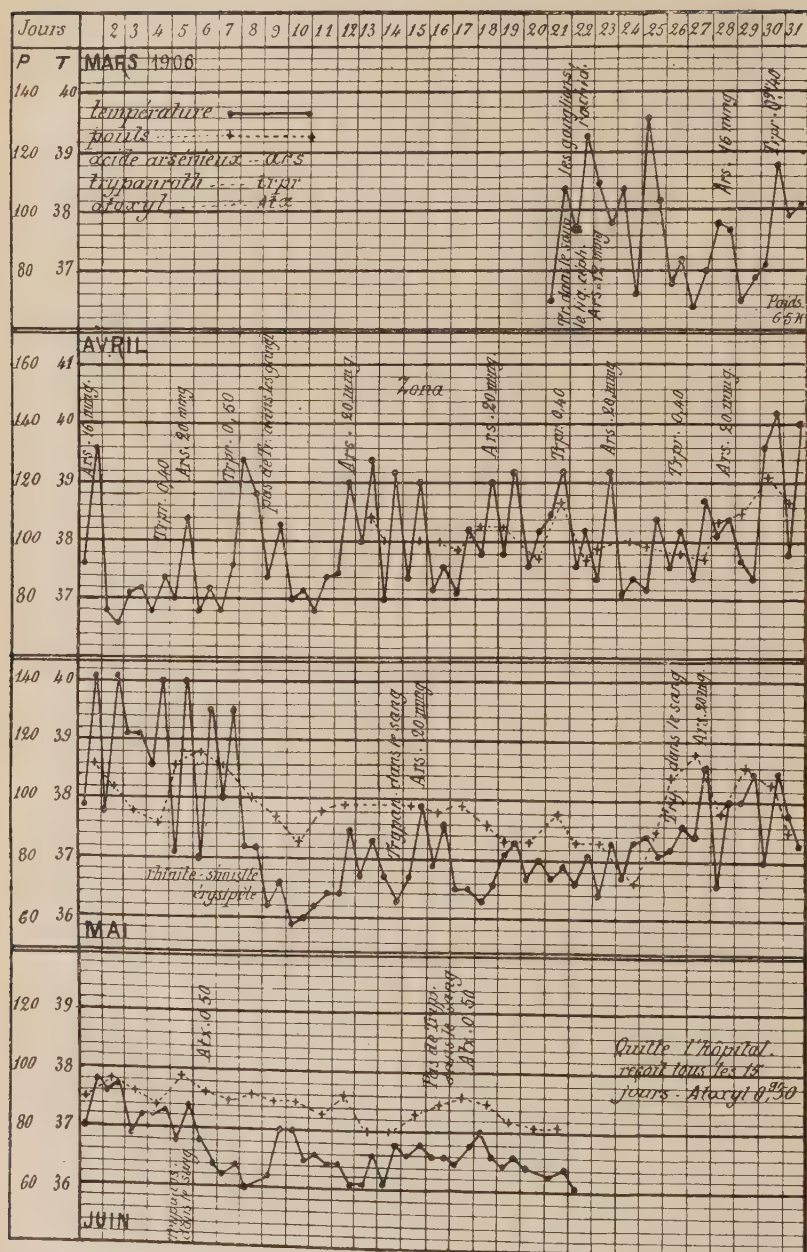
Nous avons insisté sur l'évolution de cette rhino-sinusite avec érysipèle consécutif, car nous pensons que cette lésion était ancienne et causait pour une grande part la fièvre du malade. Ce qui est bien certain, c'est qu'après la guérison de son érysipèle et de sa rhinite, sous l'influence des lavages prescrits par le Dr Collinet, on n'a plus revu d'épistaxis et les accès de fièvre ont été moins importants et moins fréquents.

Faut-il attribuer cette lésion à la trypanosomiase ?

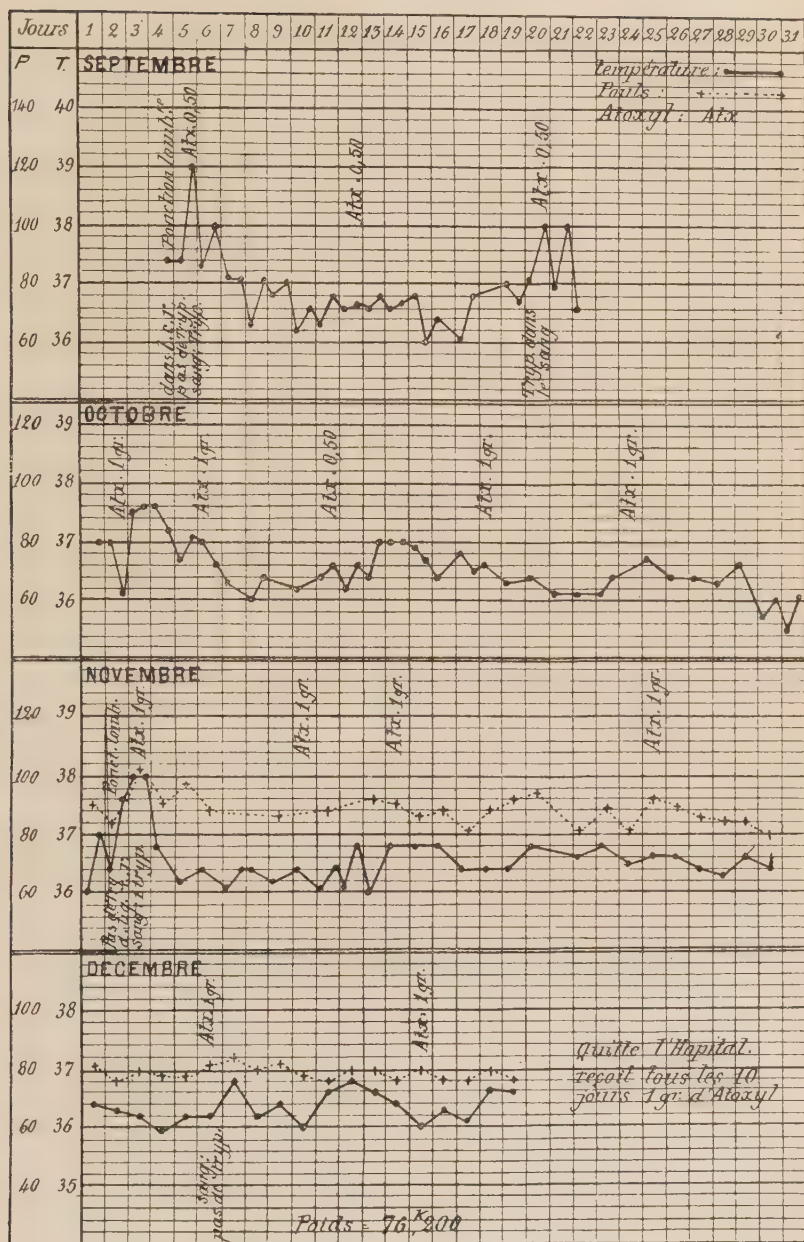
C'est possible ; mais il ne faut pas oublier que le malade est aussi porteur de filaires, et la filaire peut donner de pareilles lésions.

A voir la courbe thermique de notre malade, on devait porter un pronostic des plus graves <sup>1</sup>, si vraiment la fièvre avait été la conséquence de l'infection trypanosomique. Si la fièvre, au contraire, était liée à l'état local de la muqueuse nasale, on pouvait espérer une amélioration. Nous pensons que la lésion locale était la cause principale de la fièvre et que par suite notre observation, tout en présentant un très réel intérêt, ne peut pas nous fixer d'une façon absolue sur l'action des médications dans les cas graves.

1. Le Dr Broden, qui a vu notre courbe, a jugé que, d'après les autres cas qu'il a étudiés, ce malade aurait dû mourir en trois mois.







Quoi qu'il en soit, le malade guérit de sa lésion locale et aussitôt son état général s'améliora, mais les trypanosomes ne disparurent pas du sang.

On cessa le trypanroth, car le malade pendant son érysipèle présenta de l'albuminurie, et l'albumine persista quinze jours encore ; or on sait qu'il ne faut pas employer le trypanroth quand le malade a de l'albuminurie.

Toutefois comme les trypanosomes persistaient dans le sang, tandis qu'ils avaient disparu rapidement chez Aloïs J. auquel on avait injecté de l'atoxyl, on remplaça l'acide arsénieux par l'atoxyl, le 5 juin 1906. Les trypanosomes disparurent aussitôt et le malade partit à la campagne le 22 juin.

Pendant son absence qui dura jusqu'au 4 septembre, le malade reçut tous les 15 jours 0,50 d'atoxyl.

La dose était insuffisante, car, à son retour, il avait de nouveau des trypanosomes dans le sang, et malgré de nouvelles doses d'atoxyl, les trypanosomes ont persisté dans le sang, pendant les mois d'octobre et de novembre ; on a rapproché et augmenté les doses d'atoxyl et le malade a quitté l'hôpital le 19 décembre, bien portant et n'ayant plus de trypanosomes dans le sang.

Fait curieux : tandis que les trypanosomes persistaient dans le sang, en n'en trouvait plus dans le liquide céphalo-rachidien à partir du mois d'octobre. D'après toutes les observations de Kopke, c'est le contraire qui se passe d'habitude : les trypanosomes disparaissent du sang et persistent dans le liquide céphalo-rachidien. Remarquons toutefois que ce liquide, lors de l'entrée du malade, contenait des trypanosomes et une assez grande quantité d'albumine ; aux dernières ponctions, alors que le trypanosome avait disparu, il n'y avait plus d'albumine dans le liquide céphalo-rachidien.

Au mois de février, Joseph B. est revenu à l'hôpital Pasteur en très bonne santé ; pendant son absence il a pu faire plusieurs conférences et des marches de 12 kilomètres. Son état est à ce jour (4 mars) très satisfaisant.

\*  
\* \*

4<sup>e</sup> Observation. — Pierre C., âgé de 28 ans, missionnaire du Saint-Esprit.



Ce malade a été envoyé à l'Institut Pasteur par le docteur Allain, chef du service de santé à Brazzaville,

La lettre annonçant le malade contenait en même temps l'observation suivante :

### UN CAS DE TRYPANOSOMIASÉ CHEZ UN EUROPÉEN

MISSION DU HAUT-LOGONE. TRYPANOSOMIASÉ HUMAINE (EUROPÉEN).

Observation prise à Brazzaville le 25 septembre 1906, par les docteurs J. KÉRANDEL et HECKENROTH.

Pierre C., né à Brest, âgé de 28 ans, est au Congo depuis vingt-cinq mois. C'est son premier séjour aux colonies.

Il a été envoyé directement de France à la mission Saint-François (Boundji), sur l'Alima, en passant par Uratadi et Brazzaville, où il a séjourné trois semaines. Le trajet de cette dernière localité à la mission Saint-François s'est effectué par la voie fluviale du Congo et de l'Alima. Sur une partie de ce parcours, Basse-Alima-Congo, la *Glossinia palpalis* et les taons sont très nombreux, comme nous avons pu le constater nous-mêmes.

La mission Saint-François est installée sur les bords sablonneux de l'Alima à vingt mètres de la rive. L'arrière-plan du terrain est constitué par des plaines herbeuses et des forêts. Il existerait dans la région un grand nombre de moustiques, de taons et de mouches piquantes analogues à des Glossines que nous avons montrées au malade et qu'il a parfaitement reconnues. Ces mouches se retrouveraient jusqu'à un kilomètre et demi du fleuve.

La région serait malsaine et les pères auraient des accès de fièvre assez fréquents; toutefois leur état général est satisfaisant. Les enfants indigènes de la mission se portent bien; un décès s'est récemment produit par suite de maladie du sommeil.

Le frère, exerçant la profession de menuisier, travaillait le plus souvent dehors, dans le courant de la journée, soit en forêt pour abattre des arbres, soit près de la mission pour le montage des cases et l'entretien des jardins. Son alimentation se composait de gibier (bœuf sauvage, antilopes, etc.), de poisson, de quelques légumes frais, de manioc et de conserves. L'eau de boisson était prise directement au fleuve et n'était pas filtrée. Elle était souvent sale et mauvaise au goût.

*Antécédents héréditaires.* — Rien à signaler.

*Antécédents personnels.* — Ostéo-myélite dans le jeune âge, cicatrices à la jambe gauche.

*Histoire de la maladie.* — Dès son débarquement à Uratadi, en juillet 1904, Pierre C. aurait eu de la fièvre pendant trois jours. Puis il s'est bien porté pendant vingt et un mois. Il prenait quelquefois de la quinine, environ 0gr,25 à 0gr,30 tous les huit jours.

Le début de la maladie actuelle semble remonter à quatre mois. A cette époque, le frère aurait d'abord ressenti une sorte de gonflement

épigastrique, accompagné d'oppression, puis de tuméfactions douloureuses et passagères localisées soit aux jambes, soit aux avant-bras. En même temps survient de la fièvre apparaissant chaque soir pendant une semaine, mais pas de céphalalgie, de courbature ni de vertiges. Le malade se sent mieux pendant la journée. Il éprouve toutefois de la lassitude. La fièvre a paru céder à la quinine; mais les autres phénomènes ont persisté. Le sommeil est plus profond et plus prolongé la nuit, et le besoin de la sieste se fait sentir plus impérieux.

Depuis trois mois que le malade est à Brazzaville, la température monterait assez souvent le soir à 38°, 38°,5.

*État actuel.* — Aujourd'hui le frère a les traits tirés, le facies terreux et un état anémique très accusé par la décoloration des téguments et la pâleur des conjonctives et des muqueuses. Il répond assez bien aux questions qu'on lui pose, mais seulement après un moment de réflexion; la paresse intellectuelle est évidente. Il est courbé et traîne légèrement en marchant. D'après les pères de la mission de Brazzaville, notre malade a toujours été d'un naturel apathique quoique bon travailleur.

Deux symptômes nous frappent : des taches rouges et des œdèmes disséminés sur les diverses parties du corps.

Les paupières paraissent tuméfiées; mais un examen plus attentif nous montre que l'œdème n'intéresse que le rebord orbitaire, formant ainsi un bourrelet circulaire très net autour de la cavité de l'orbite. A la face, la tuméfaction s'étend aux pommettes et à la lèvre supérieure. Aux pieds et aux jambes, l'œdème est très marqué et dur à la pression avec une teinte générale violacée. Aux bras existent d'autres placards d'œdèmes analogues aux « tumeurs de Calabar ».

Les taches rouges sont disposées en arcs de cercle, formant des bandes larges de un à cinq centimètres, et dans les intervalles la peau est normale. Par cette disposition, le tronc du malade présente un aspect léopardé. Au niveau des taches, les veinules cutanées sont très dilatées, variqueuses, rouges violacées et s'aperçoivent très nettement disposées en rayons dans les arcs de cercle auxquelles elles appartiennent. Le derme est épaissi, induré et très légèrement douloureux à la pression. Ces indurations cutanées se déplacent fréquemment dans les diverses parties du corps.

Les taches rouges sont plus foncées, légèrement violacées, et particulièrement apparentes au niveau du thorax, tandis qu'à l'abdomen la rougeur est beaucoup moins accusée. La différence des teintes est nettement limitée par le rebord des fausses côtes.

A la région dorsale, aux cuisses et aux bras, les taches sont moins nombreuses et moins colorées.

*Appareil lymphatique.* — Malgré la palpation la plus minutieuse, nous ne trouvons aucun ganglion engorgé dans les diverses groupes cervicaux.

Dans les creux auxiliaires existe à droite et à gauche un ganglion gros comme une petite noisette.

Aux aines se trouvent : à gauche, quatre ganglions de la grosseur d'une amande, et, à droite, quatre ganglions un peu moins gros.

Les ganglions cruraux et épitrochléens ne sont pas hypertrophiés.



*Appareil respiratoire.* — Rien d'anormal.

*Appareil digestif.* — L'appétit est conservé ; nous n'avons constaté rien d'anormal du côté du tube digestif.

*Le foie* n'est pas douloureux à la pression et ne dépasse pas le rebord des fausses côtes.

*Les urines* ne contiennent pas d'albumine. Les mictions ne sont pas plus fréquentes que d'habitude.

*Appareil circulatoire.* — Le pouls et les bruits du cœur paraissent normaux. Pas d'hypertrophie cardiaque.

*La rate* n'est pas augmentée de volume.

*Système nerveux.* — La sensibilité au chaud, au froid et à la piqure est normale sur les placards d'induration et sur les parties saines.

Le réflexe rotulien est diminué à droite et exagéré à gauche.

Des réflexes abdominaux, celui du tendon d'Achille et celui du poignet sont normaux.

Les pupilles réagissent normalement à la lumière et à l'accommodation. Elles sont égales.

Le signe de Romberg n'existe pas.

Il n'y a pas de tremblement intentionnel, pas de tremblement de la langue, ni des doigts étendus.

La trépidation épileptoïde du pied n'a pu être provoquée.

L'acuité auditive est notablement diminuée à gauche ; l'oreille interne paraît atteinte.

L'odorat est normal à droite et à gauche.

La vue est conservée des deux côtés.

*Examen microscopique du sang.* — Trois trypanosomes ont été découverts dans une même préparation de sang frais après un examen rapide.

Six trypanosomes ont été trouvés dans une préparation colorée de petite étendue ; ils rappellent par leur forme le *Trypanosoma gambiense*.

D'autres préparations en contiennent également.

*Traitement.* — Le malade a suivi, pendant deux mois environ, un traitement au cacodylate de soude en injections sous-cutanées, à la dose de deux centigrammes par séance.

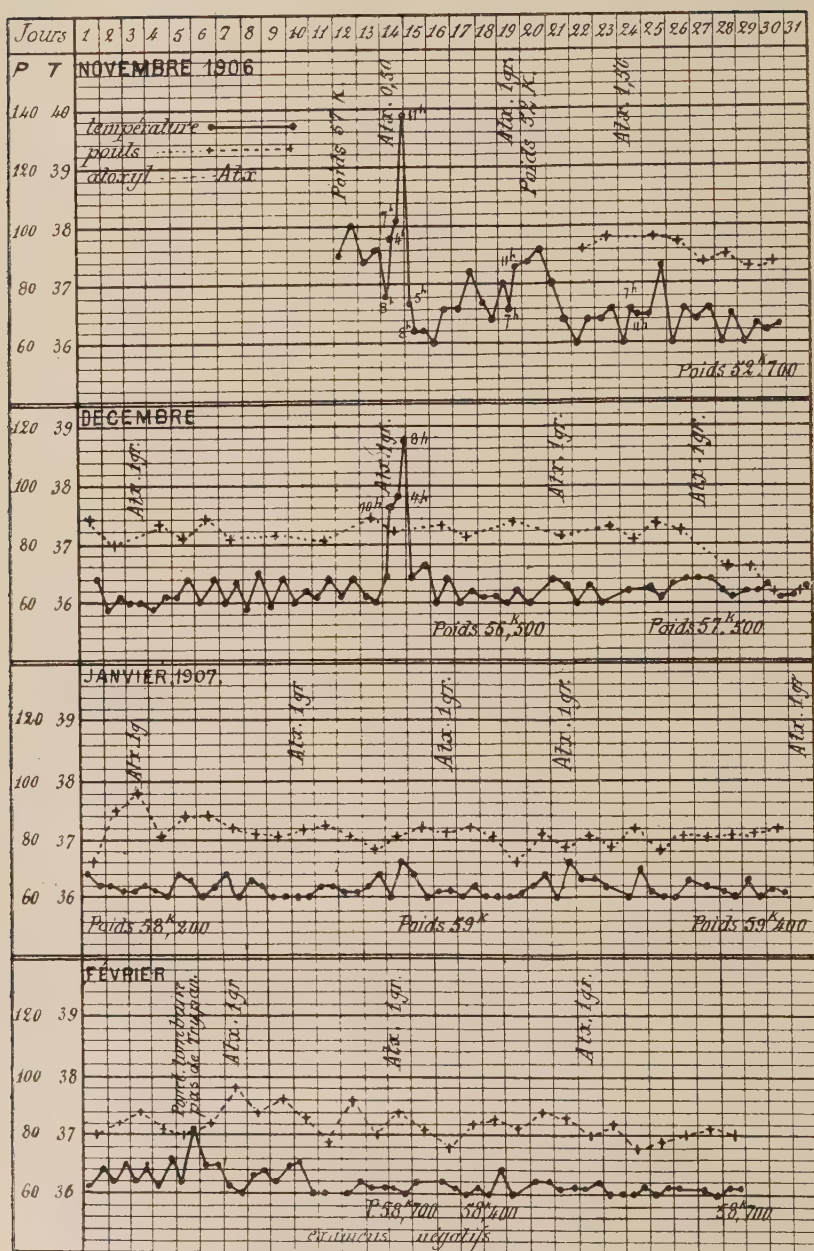
Quand le malade est arrivé à l'hôpital Pasteur, il avait encore les rougeurs du thorax, mais sans prurit.

Les ganglions des aisselles et des aines étaient engorgés, ceux du cou ne l'étaient pas, ni les épitrochléens.

Le malade a la marche trainante, le corps est légèrement courbé en avant.

Il a de l'œdème des jambes et de la face, surtout marqué à la lèvre supérieure, et il accuse de la douleur dans les jambes et dans les pieds.

Lorsqu'on l'interroge, il ne répond pas immédiatement ; s'il





n'est pas somnolent, il a évidemment de la paresse intellectuelle.

Le diagnostic a été chez lui très facile à établir. En examinant le sang directement entre lame et lamelle, on trouve des trypanosomes.

Après centrifugation, on en voit des quantités.

Le sang est auto-agglutinable rapidement et nettement.

Par ponction lombaire, on retire 10 c. c. de liquide céphalo-rachidien qui s'écoule en jet rapide. Il contient des trypanosomes.

Ce liquide devient légèrement louche après ébullition; il est un peu plus trouble que le liquide céphalo-rachidien normal.

Ce malade a été aussitôt mis au traitement par l'atoxyl seul.

Entré le 12 novembre, il reçoit, le 14, 0<sup>gr</sup>.50 d'atoxyl; le 19, 1 gramme; et le 24, 1<sup>gr</sup>.50; il a supporté sans inconvénients ces doses fortes et répétées.

Les effets du traitement sont rapidement favorables.

Le poids du malade, qui était de 57 kilos le jour de son arrivée, est tombé, huit jours après, à 52 k. 900 par suite de la disparition de l'œdème, pour augmenter ensuite progressivement avec l'amélioration de son état, et atteindre 59 kilos.

Au dynamomètre, on note, à l'arrivée du malade : main droite 75, main gauche 65.

Un mois après : main droite 85, main gauche 75.

Deux mois après : main droite 90, main gauche 85.

A partir de la 1<sup>re</sup> injection d'atoxyl, les taches rouges ont diminué progressivement pour disparaître après 2 mois.

Les ganglions ont diminué de volume.

L'œdème des jambes n'a pas apparu quand le malade s'est levé.

L'œdème de la face a persisté longtemps tout en diminuant.

Les trypanosomes ont disparu du sang.

Il n'y a plus de trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien, le 1<sup>er</sup> février 1907.

Température et pouls. Chez ce malade, la température a rarement dépassé 38° et 15 jours après le début du traitement elle n'a pas dépassé 37°.

Par contre le pouls battait 100 et 120 et ce n'est qu'un mois après le traitement qu'il a baissé à 80.

Deux faits méritent d'être retenus.

Les premières injections d'atoxyl ont donné des élévations thermiques : la 1<sup>re</sup> de trois degrés, la suivante de un degré ; puis, tant que les injections ont été fréquemment répétées, il n'y a pas eu d'élévation de température. (Voir la courbe.)

Trouvant le malade amélioré, nous avons cessé les injections d'atoxyl pendant 12 jours ; or, le 12<sup>e</sup> jour, le malade a eu de la fièvre ; on a aussitôt donné de l'atoxyl qui a encore augmenté la température.

Depuis cet accident, nous avons donné tous les huit jours 1 gramme d'atoxyl et le malade continue à s'améliorer.

Aujourd'hui, 4 mars 1907, il est en très bon état ; de tous nos malades, c'est celui qui a été le plus rapidement amélioré, il faut remarquer que c'est aussi celui qui a reçu les plus fortes doses d'atoxyl.



5<sup>e</sup> Observation. — Henri William V. D. M., 30 ans.

Ce malade a été envoyé à l'Institut Pasteur par les docteurs Allain et Lebœuf avec le résumé suivant :

*Observation prise à Brazzaville par le Dr Lebœuf, médecin aide-major des troupes coloniales, membre de la mission du sommeil au Congo.*

Van der M..., né en Hollande (octobre 1876).

A fait deux séjours au Congo.

Pendant son premier séjour qui a duré quatre ans, il est toujours resté à Brazzaville, sauf pendant un court voyage qu'il fit dans la Sangha à la fin de ce séjour.

A son retour en Europe, on constata, paraît-il, qu'il était atteint de filariose.

Deuxième séjour : a passé deux ans dans la Haute-Sangha (à Carnot et au nord de ce poste). Vient de retourner à Brazzaville.

Le sujet se dit malade depuis huit mois environ : l'affection aurait débuté par une grande sensation de faiblesse, laquelle n'aurait fait depuis que s'accroître ; c'est actuellement à peu près la seule chose dont se plaigne le malade.

Bien que l'appétit soit conservé, l'amaigrissement est très prononcé.

*Ganglions.* — Deux groupes cervicaux, l'un à gauche, en arrière de l'angle de la mâchoire ; l'autre à droite, en arrière du sterno-cléido-mastoïdien. Ce dernier est ponctionné ; résultats : nombreux leucocytes, pas de trypanosomes.



*Eruptions cutanées.* — Papules inflammatoires : aucun caractère circonfiné. Du sang de scarification examiné ne révèle pas de trypanosomes.

*Examen direct du sang.* — *F. perstans* = très rares.

Trypanosome = 0

*Formule hémolucocytaire.*

Polynucléaires.....	=	44,21	0/0
Lymphocytes.....	=	43,26	»
Grands mononucléaires.....	=	4,21	»
Eosinophiles.....	=	4,92	»
Formes de transition.....	=	1,40	»
<hr/>			
100,00			

*Ponction lombaire.* — Pression élevée : le liquide céphalo-rachidien, d'apparence limpide, s'élance en jet. 8 c. c. sont centrifugés ; résultats : très nombreux leucocytes (surtout lymphocytes), très nombreux trypanosomes.

*Traitement.* — 25 centigrammes atoxyl le 15 décembre.

50 — — le 19 —

Parti pour l'Europe par le courrier belge du 20 décembre.

*Températures :*

	6s 15 décembre = 37°.
0m 16 = 36°,4	9s 16 — = 37°,2
0m 17 = 36°,8	9s 17 — = 36°,9
0m 18 = 36°,9	6s 18 — = 37°,2
0m 19 = 36°,3	6s 19 — = 37°,3

Voici les renseignements complémentaires que le malade a pu nous fournir. En mai 1906, il a souffert d'une bilieuse hénaturique qui a été le point de départ de ses accidents.

Depuis lors, s'est senti fatigué par moments, mais il a pu continuer son travail et ses tournées d'inspection ; toutefois on avait noté un changement dans son caractère : de doux qu'il était, il était devenu assez irritable.

Depuis le mois de juillet, il a eu des rougeurs sur le corps et des démangeaisons, puis des pustules (craw-craw) dont il porte encore 6 cicatrices pigmentées sur le thorax.

Au mois d'octobre, étant à cheval dans l'après-midi, il est pris de somnolence et tombe ; les jours suivants, la matinée se passe bien, mais l'après-midi il a des somnolences invincibles : un médecin consulté le fait descendre à Brazzaville où il a été examiné par MM. Allain et Lebœuf.

Le 17 janvier 1907, il entre à l'hôpital Pasteur, et ce qui

caractérise son état, c'est une somnolence persistante malgré un état général assez bon.

Sitôt qu'on l'abandonne à lui-même, il s'endort, mais dès qu'on pénètre dans sa chambre, il s'éveille, cause et répond aux questions après avoir réfléchi quelques instants.

Quand il dort, il gratte sa peau avec ses ongles ; quand il est éveillé, malgré lui, il en fait autant, tellement les démangeaisons sont vives.

La peau est légèrement rosée, mais il n'y a pas d'éruption bien nette.

Les ganglions du cou sont très peu engorgés, ceux des aisselles et des aines sont plus volumineux que d'habitude, mais ils sont vraiment très peu tuméfiés.

La rate est assez grosse (10 cm. dans son grand diamètre) et le foie déborde les fausses côtes de deux travers de doigt.

Il n'a pas de fièvre et le pouls n'est pas très rapide. La température évolue aux environs de 37° ; le pouls bat de 80 à 90.

Les urines ne contiennent pas d'albumine.

Au dynamomètre : main droite 70, la gauche 60.

A l'examen du sang, on ne trouve pas de trypanosomes après centrifugation, mais M. Mesnil trouve un embryon de filaire sans gaine (*F. perstans*).

Le liquide céphalo-rachidien contient très peu de trypanosomes, puisque, sur 2 examens pratiqués, M. Vassal seul trouve deux trypanosomes.

Le sang et le liquide céphalo-rachidien sont inoculés dans le péritoine de deux cobayes ; le cobaye inoculé avec le sang meurt le 4 mars, son sang contient de très nombreux trypanosomes.

Le sang s'auto-agglutine très rapidement et en gros îlots ; il est examiné par le Dr Darré qui trouve 2,830,000 globules rouges et 3,300 globules blancs.

Ce malade est aussitôt traité et il reçoit le 20 janvier 0,50 d'atoxyl.

Il reste somnolent quelques jours.

Le 22, le malade reçoit sous la peau 1 gramme d'atoxyl.

Le 23, il vomit ses aliments, mais il n'a pas de diarrhée. Craignant des accidents arsenicaux, on attend 5 jours avant de



renouveler la même dose, et tous les 5 jours il reçoit 1 gramme d'atoxyl pendant la fin de janvier et le mois de février.

En même temps nous donnons 0,50 d'extrait de quinquina et de 1 à 6 milligrammes de strychnine, qui ici est indiquée, étant donné l'état d'affaissement général.

Le samedi 26, le malade est un peu plus éveillé et le dimanche 27, il peut se lever pendant une heure.

Son état s'améliore; cela durera-t-il? La suite le dira et l'observation de ce malade sera des plus intéressantes, car, contrairement aux observations II, III et IV, c'était bien un dormeur, et presque uniquement un dormeur<sup>1</sup>.

A ce jour, 4 mars 1907, le malade est sensiblement dans le même état; parfois il a encore des somnolences, mais il passe des journées entières sans dormir et il commence même à s'inquiéter de ses intérêts et de ses voisins; nous sommes loin d'avoir eu l'amélioration rapide constatée dans l'observation IV; remarquons toutefois que les malades II et III ne se sont bien rétablis qu'après trois mois de traitement.

## CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

De nos observations, un premier fait se dégage avec évidence : la maladie du sommeil chez les blancs évolue différemment suivant les sujets.

S'il existe des cas où le symptôme dominant et caractéristique est la somnolence comme dans notre V<sup>e</sup> observation, il en est d'autres où la maladie évolue de toute autre façon.

L'observation II est celle d'un cardiaque, et les premiers symptômes ont été l'essoufflement et les palpitations.

Le cas n<sup>o</sup> III est caractérisé par l'engorgement ganglionnaire généralisé, par la fièvre, l'asthénie, l'œdème des jambes et les douleurs vives dans les pieds.

Le malade de l'observation IV a eu des œdèmes et des éruptions cutanées, de l'œdème et de la douleur des jambes et un peu de paresse intellectuelle sans véritable sommeil.

Après avoir signalé ce qui différencie nos observations, étudions les symptômes communs.

*Début.* — 3 malades, II, III et V, font remonter les premiers

1. Les observations 1, 4 et 5 ont été prises par les Drs Louis Martin et Darré.

symptômes de leur mal à une attaque de bilieuse hématurique. Nous ne pensons pas que la bilieuse ait été le point de départ de leur infection; ces malades étaient probablement infectés depuis longtemps, mais ils résistaient à la généralisation des trypanosomes et il est fort possible que la bilieuse intercurrente, en les privant momentanément de leurs moyens de défense, ait permis aux trypanosomes de se généraliser.

Chez tous les malades, les *symptômes asthéniques* ont été précoces, mais ils ont été surtout accentués pour les malades II, III et IV.

Dès le début, les malades II et III ont accusé une *douleur vive dans les pieds* et cette douleur persiste encore chez tous les deux, malgré la disparition des trypanosomes, malgré l'amélioration de l'état général. Cette douleur, qui a été assez vive pour gêner la marche, a cependant considérablement diminué.

Les malades IV et V ont eu dès le début des *troubles cutanés*, sans prurit chez le IV, avec prurit intense chez le V. On sait que tous les auteurs insistent sur ces troubles cutanés et les regardent comme très fréquents.

Tous nos malades ont eu de l'*engorgement des ganglions*, mais à des degrés différents et avec des localisations un peu différentes. Seul le n<sup>o</sup> III a eu une hypertrophie très marquée des ganglions du cou, les n<sup>os</sup> II et V ont eu une légère hypertrophie de ces ganglions, le n<sup>o</sup> IV n'avait rien aux ganglions du cou; comme plusieurs auteurs regardent l'engorgement des ganglions du cou comme pathognomonique, il est bon de savoir qu'il peut ne pas exister. Par contre tous nos malades avaient de l'engorgement des ganglions des aines et des aisselles.

On a même une sensation assez caractéristique lorsqu'on recherche les ganglions de l'aisselle, on trouve en général un ou plusieurs ganglions augmentés de volume; ils sont aplatis et semblent plus augmentés en surface qu'en épaisseur; ils ne roulent pas sous les doigts, mais à la palpation, on les sent assez durs et on peut délimiter leurs contours; il n'y a pas d'inflammation périganglionnaire.

*Troubles cardiaques.* — Un seul de nos malades, le II, a eu des troubles cardiaques accentués qui se sont traduits par une hypertrophie du cœur. Chez trois autres, nous avons trouvé une accélération des battements du cœur, signe si fréquent et



si bien décrit par tous les auteurs ; mais encore ici nous avons une exception ; le n° V, qui est si franchement somnolent, n'a pas de véritable tachycardie quoique le pouls soit plus fréquent qu'à l'état normal.

*Fièvre.* — Tous nos malades ont eu des poussées fébriles s'accompagnant de malaises généraux et d'élévation de température ; rien n'est régulier dans la succession de ces accès, la température monte souvent de plusieurs degrés. Pour le n° V, l'élévation est à peine de 1° ; il n'y a pas ordinairement de frisson initial.

Des *transpirations abondantes* sont signalées chez 2 malades : le III et le V ; ces sueurs ne sont pas en rapport avec les accès fébriles. Les sueurs accompagnent la fièvre, mais elles peuvent exister sans elle.

*Filaires.* — Chez 3 malades, nous avons trouvé des embryons de filaires : deux étaient probablement des filaires *diurna*, la 3<sup>e</sup> des filaires *perstans*.

Nous devons signaler que ces embryons étaient très rares, et quand on a l'habitude d'examiner du sang contenant des embryons de filaires nocturnes, on est surpris de trouver aussi peu d'embryons pour les *diurna* et les *perstans*.

Nous avons déjà indiqué dans les observations quels symptômes pouvaient être attribués aux filaires et comment l'observation III avait pu être complètement modifiée par ces complications.

*Diagnostic.* — Quel que soit le mode de début de la trypanosomiase, le point important est d'établir sûrement un diagnostic.

Les symptômes cliniques, lorsqu'ils sont groupés, lorsqu'ils se présentent avec netteté, permettent au médecin, dès le début, de suspecter la maladie du sommeil. Lorsque la somnolence survient et qu'elle a été précédée de fièvres irrégulières ne cédant pas à la quinine avec pouls dissocié, d'engorgement ganglionnaire, de troubles cutanés, œdèmes, démangeaisons, éruptions, alors le diagnostic s'impose, mais il est souvent trop tard pour intervenir efficacement.

Aussi a-t-on cherché à suppléer à l'insuffisance des symptômes du début par la recherche du parasite.

*Examen du sang.* — Le trypanosome se trouve dès le début

dans le sang et même il paraît plus abondant au début qu'à une période avancée de la maladie.

Ainsi l'examen direct du sang pris au doigt a montré des trypanosomes au D<sup>r</sup> Rodhain pour le n<sup>o</sup> III; et aux D<sup>rs</sup> Kéraudel et Heckenroth pour le n<sup>o</sup> IV.

Mais bien souvent les trypanosomes sont trop rares dans le sang pour qu'il soit facile de les voir à un examen direct. On est obligé alors de recevoir le sang dans de l'eau citratée et de centrifuger le mélange; les trypanosomes s'accumulent avec les globules blancs, à la surface du dépôt. On peut ainsi les déceler alors qu'on ne les avait pas vus à l'examen direct; c'est ce qui est arrivé pour le n<sup>o</sup> II. Mais pour les n<sup>os</sup> I et V, même avec ce procédé, il a été impossible de découvrir le moindre trypanosome dans le sang.

De l'avis de tous les auteurs, les trypanosomes peuvent devenir très rares dans le sang à la fin de la maladie; c'était le cas du n<sup>o</sup> I.

Ils sont également assez rares lorsque le malade n'a pas de fièvre, et au moment de l'accès fébrile ils deviennent plus nombreux. C'est un fait qu'il importe de connaître, car si, chez un malade suspect de trypanosomiase, on ne trouve pas de trypanosomes en temps ordinaire, il faut se hâter de faire un nouvel examen si la fièvre survient.

*Auto-agglutination.* — Il arrive que l'examen du sang, ne montrant pas de trypanosomes, fournit cependant un renseignement précieux. Le sang écrasé entre lame et lamelle s'étale et reste généralement uniformément étalé; après un certain temps, les globules se réunissent en piles, mais ne s'agglutinent pas. Au contraire, chez les malades ou animaux infectés par le trypanosome humain, très rapidement les globules s'agglutinent et s'accumulent de telle façon qu'à l'œil nu on voit de petites taches séparées par du sérum. Tantôt les taches sont volumineuses, tantôt elles sont plus petites.

Les amas volumineux se rencontrent surtout chez les malades très infectés, puis à la suite du traitement, les amas deviennent moins gros, et lorsque la guérison survient, l'auto-agglutination disparaît. Ce phénomène a été trouvé par Christy; les savants de l'école de Liverpool, qui l'ont recherché chez les animaux, lui attribuent une grande valeur diagnostique.



Même en l'absence de trypanosomes, tout sang qui auto-agglutine est suspect d'infection ; la disparition de cette auto-agglutinabilité est un critérium de guérison <sup>1</sup>. Chez tous nos malades, même chez ceux qui ne contenaient pas de trypanosomes dans le sang, nous avons trouvé de l'auto-agglutination et, malgré la grande amélioration de nos malades, l'auto-agglutination, quoique très réduite, n'a pas entièrement disparu.

*Examen de la lymphe des ganglions engorgés.* — Lorsqu'on veut confirmer le diagnostic clinique en recherchant le trypanosome, Greig et Gray, Dutton et Todd conseillent de ponctionner les ganglions avec une grosse aiguille, de retirer de la lymphe, et tous les auteurs s'accordent à reconnaître que le plus souvent on trouve les trypanosomes dans la lymphe.

Nous avons recherché les trypanosomes dans la lymphe une fois et le savons facilement rencontrés. Chez les autres malades, nous avons pratiqué la ponction lombaire et, comme chez tous, nous avons trouvé des trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien, nous avons regardé comme inutile de les rechercher dans les ganglions qui, il faut bien le dire, n'étaient pas, chez nos malades I, II, IV et V, facilement ponctionnables.

*Examen du liquide céphalo-rachidien.* — Tous nos malades avaient des trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien, mais le n° V en avait très peu ; pour tous les autres le diagnostic a été facile à établir : après centrifugation, décantation et examen du culot du tube, on trouvait plusieurs trypanosomes par préparation.

Chez deux malades, le II et le III, le liquide contenait une assez notable quantité d'albumine ; chez les autres, il y en avait des traces.

C'est M. Nicolle qui a attiré notre attention sur cette recherche. Etudiant la peste bovine à Constantinople, il avait remarqué que tous les animaux infectés par des piroplasmies avaient de l'albumine dans le liquide céphalo-rachidien ; il pensait que les trypanosomes envahissant le liquide céphalo-rachidien, il devait y avoir de l'albumine témoignant de leur présence et des lésions qu'ils occasionnent.

Dans deux cas, le fait a été très net ; chez les trois autres malades, il y avait bien de l'albumine, mais en petite quantité.

Cette recherche est importante à un autre point de vue : Lorsqu'il y a de l'albumine, les méninges laisseront peut-être passer les médicaments ; lorsqu'il n'y en a pas, la physiologie nous apprend qu'elles sont imperméables. Nous verrons au moment du traitement toute l'importance de ce fait.

*Inoculation expérimentale.* — Lorsqu'un malade est suspect de trypanosomiase et que les examens du sang, de la lymphe, du liquide céphalo-rachidien ne montrent pas de trypanosomes, il faut toujours, avant de porter un diagnostic, inoculer à des animaux les liquides suspects.

Les cobayes, les rats, les souris et les singes peuvent servir pour ces diagnostics ; il faut bien s'assurer auparavant que les souris ou les rats ne contiennent pas de parasites avant l'inoculation. Souvent un sang qui ne montre pas de trypanosomes à l'examen infecte cependant l'animal ; les premiers trypanosomes apparaissent vers le 15<sup>e</sup> ou le 20<sup>e</sup> jour. Il faut examiner souvent les animaux, car l'infection est parfois légère et sa marche très irrégulière.

Autre fait qui nous a frappé : nous avons inoculé fréquemment des liquides contenant des trypanosomes à des cobayes alors que les malades étaient en traitement. Très souvent les cobayes n'ont rien eu. Est-ce l'effet du traitement ? Ce fait, qui est intéressant, est une des raisons qui nous obligent à être très réservé dans l'affirmation de la disparition absolue des trypanosomes et par suite de la guérison.

Après tout ce qui précède, il est bien permis d'affirmer que, si le diagnostic de trypanosomiase est définitivement établi lorsqu'on rencontre des trypanosomes, il faut bien savoir que cette recherche très simple, très facile parfois, peut être dans d'autres cas entourée de difficultés qui ne seront surmontées que par la patience et la constance dans les recherches.

## ESSAIS DE TRAITEMENT

Sur les indications de M. Laveran, nous avons essayé d'abord l'association du traitement arsenical avec le trypanroth pour l'observation II.

Puis, avant le Congrès de Lisbonne, MM. Mesnil et Nicolle nous ont fait connaître les bons effets qu'ils obtenaient chez les animaux avec l'atoxyl, et nous ont donné les indications des doses à injecter.

D'autre part, à son retour du Congrès de Lisbonne, M. Laveran nous a fait part des travaux publiés par Kopke <sup>2</sup> et des résultats tirés de ses observations chez les nègres.

Pour nos derniers malades, nous avons également profité des renseignements fournis par le Dr Van Campenhout sur l'association de l'atoxyl et de la strychnine.

Sur 4 malades encore vivants, 3 ont été très améliorés ; le 4<sup>e</sup> malade est encore au début du traitement et nous ne pouvons pas tirer des conclusions d'un cas aussi récent. Il sera cependant très intéressant de suivre l'évolution du mal, car le malade en était à la période de somnolence bien caractérisée, et s'il s'améliore à une période aussi avancée, cela permet de grands espoirs.

#### TRAITEMENT MIXTE : ACIDE ARSÉNIEUX ET TRYPANROTH

L'acide arsénieux, comme le trypanroth, a été injecté sous la peau.

*Acide arsénieux.* — Nous nous sommes servi de la formule donnée par M. Laveran, dont 1 c. c. représente 4 milligrammes d'acide arsénieux <sup>3</sup>.

*Trypanroth.* — Le trypanroth est, comme on sait, une couleur de la série de la benzidine, qui a été étudiée par Ehrlich et Shiga <sup>4</sup>, qui ont démontré son action dans le traitement d'une trypanosomiase, le Caderas, chez la souris.

Le trypanroth est soluble dans l'eau distillée et dans l'eau physiologique à 1/100 et même à 1/50.

1. MESNIL, NICOLLE, AUBERT, *Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1907.

2. On sait que c'est THOMAS de Liverpool qui, le premier, a publié un travail sur les trypanosomiasés expérimentales traitées par l'atoxyl. *British med. journal*, 27 mai 1905. Les auteurs qui ont appliqué ce traitement à l'homme sont : Kopke, Van Campenhout, Broden et Rodhain, le professeur R. Koch, Thiroux et d'Anfreville.

3.

Eau distillée.....	250 c.c.
Chlorure de sodium chimiquement pur.....	1,70.
Arsénite de soude chimiquement pur.....	1,63.

On ajoute une goutte de solution de soude pour rendre la liqueur franchement alcaline et l'on stérilise à l'autoclave. (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 30 janvier 1905.)

4. *Berlin klin. Wochenschr.*, 28 mars et 4 avril 1904.



Nous avons injecté tantôt 0<sup>gr</sup>.40 dissous dans 40 c. c. d'eau, tantôt 0<sup>gr</sup>.50 dissous dans la même quantité d'eau.

Les injections sont un peu douloureuses, surtout si l'on se sert d'eau distillée comme dissolvant ; elles sont supportables avec l'eau physiologique.

Nous avons employé les doses suivantes :

Acide arsénieux.		Trypanroth
22 mars.....	42 milligrammes.	
28 mars.....	16 —	mars..... 0,40
1 <sup>er</sup> avril ....	16 —	avril..... 0,50.
5 avril.....	20 —	avril..... 0,50.

et la suite, comme on le voit sur la courbe de température : en tout le malade a reçu, du 22 mars au 26 mai, 156 milligrammes d'acide arsénieux et 2 gr. 60 de trypanroth.

L'acide arsénieux n'a pas donné d'accidents aux doses indiquées.

Le trypanroth a été un peu douloureux au début ; voici en quelques mots ce qu'on observe à la suite de l'injection de trypanroth.

Au point d'injection la peau devient rouge et, les heures suivantes, on voit sur la peau de grandes taches tout autour du point d'inoculation ; les plus près sont les plus rouges. Ce n'est que 3 et 4 jours après que la peau prend d'abord une teinte rosée, puis de plus en plus uniformément foncée.

Les urines ne se colorent que deux et trois jours après l'injection : l'élimination est très lente et elles restent colorées très longtemps après, de même pour le sérum du sang. Si bien que le malade, qui a reçu le 26 avril la dernière injection de trypanroth, avait le sérum encore teinté en décembre : soit 8 mois après.

Il n'y a pas eu d'accidents généraux avec le trypanroth ; il est vrai que nous avons suspendu les injections une première fois au moment d'un zona, une seconde fois après un érysipèle qui a provoqué de l'albuminurie.

Il n'y a pas eu d'accidents cutanés à proprement parler ; nous avons noté cependant une desquamation des jambes et des pieds, coïncidant avec une exacerbation de la douleur des pieds.

Comme ces complications ont suivi l'érysipèle, il est difficile de les attribuer au trypanroth plutôt qu'à l'érysipèle.

Les résultats du traitement mixte ont été bons; au point de vue général le malade s'est amélioré; les ganglions ont diminué considérablement de volume, les accès de fièvre se sont espacés, mais lentement; par contre, les trypanosomes ont persisté dans le sang. Cela peut tenir à ce que nos doses de trypanroth étaient trop faibles; M. Laveran, pour guérir ses chiens de 10 kilogrammes, a employé 40 centigrammes; nous aurions dû employer 2 et 3 grammes de trypanroth.

Cela peut tenir aussi à la gravité du cas, car ce malade traité par l'atoxyl a eu une rechute qui a été très tenace et n'a cédé qu'à des doses élevées et répétées d'atoxyl.

*Atoxyl.* — L'atoxyl est un anilide méta-arsénique.

L'eau froide en dissout 17 0/0; sa richesse en acide arsénique s'élève à 37,69 0/0. Tout en étant 40 fois moins toxique que la liqueur de Fowler, il permet d'introduire dans l'organisme une quantité d'arsenic 10 fois plus considérable qu'avec l'acide arsénieux.

Sa faible toxicité semble due à sa lente décomposition dans l'organisme.

Nous nous sommes servi pour nos essais d'une solution au dixième, qui peut se stériliser à l'autoclave. Chaque centimètre cube contient donc 10 centigrammes du médicament. Nous avons d'abord essayé d'injecter 0,50 tous les 15 jours; puis nous avons pu donner facilement 1 gramme tous les 8 jours; dans un cas, pour aller vite, nous avons donné sans inconvénient: le premier jour 0,50, cinq jours après 1 gramme, cinq jours après 1<sup>er</sup>,50 et ensuite tous les huit jours 1 gramme.

La dose de 1<sup>er</sup>,50 est certainement voisine de celle qu'il ne faut pas dépasser; notre malade n° IV a très bien supporté 1,50, tandis que pour le n° V, qui paraissait plus sensible, nous sommes resté à 1 gramme.

Les effets du médicament sont très nets chez l'homme; dès le lendemain de l'injection, les trypanosomes disparaissent du sang, mais ils reparaissent les jours suivants, si l'on ne renouvelle pas les doses assez vite; au début du traitement, nous pensons qu'il faut donner le médicament de cinq en cinq jours, puis de huit en huit jours.

Nous avons noté un point intéressant : très souvent, au début du traitement, les malades ont de la fièvre à la suite de l'injection d'atoxyl, puis à l'injection suivante la fièvre est moins vive et, à la troisième injection, elle est à peu près nulle.

On pourrait croire d'abord que cela tient au médicament et qu'il faut que l'organisme s'habitue à l'atoxyl; cela ne doit pas être, car on voit parfois de la fièvre, alors que le malade est habitué au médicament.

Cette élévation de température paraît plutôt liée à la présence du trypanosome dans les organes et résulter d'une réaction de l'organisme pour se libérer du parasite. Prenons, par exemple, l'observation IV. Il y a très forte élévation de température (40°) après la première injection, puis une moins forte après la deuxième, et les suivantes n'en ont pas; mais on reste 12 jours sans donner de l'atoxyl, la température remonte avant l'injection à 37°.6, on fait à 2 heures l'injection d'atoxyl et à 8 heures du soir le malade a près de 39°; pour les injections suivantes, le malade n'a plus rien.

L'atoxyl peut, dans certains cas au moins, agir sur les trypanosomes contenus dans le liquide céphalo-rachidien.

Trois de nos malades n'ont plus de trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien.

Ceci est en contradiction avec les observations de Kopke; mais il faut dire que Kopke a étudié des nègres, et il faut dire aussi que les méninges de nos malades étaient perméables, puisqu'il y avait de l'albumine en assez notable quantité dans ce liquide dans deux cas, II et III, et des traces pour le IV.

Kopke, trouvant que les trypanosomes ne disparaissaient pas du liquide céphalo-rachidien, cherche maintenant à compléter sa thérapeutique en injectant dans le canal rachidien des couleurs et de l'atoxyl.

*Ganglions et peau.* — Très rapidement l'engorgement ganglionnaire disparaît, les rougeurs et les œdèmes diminuent, puis disparaissent, mais après 3 mois notre n° IV a encore de l'œdème de la face, surtout marqué à la lèvre supérieure.

Les démangeaisons se calment assez vite.

*Poids.* — Le premier effet de l'atoxyl est de diminuer le poids des malades. Cela s'explique assez facilement : tous nos malades ont été mis au lit dans les premiers jours de leur



traitement; de ce fait, leurs œdèmes ont diminué; mais en plus, sous l'influence de l'atoxyl, les œdèmes diminuent rapidement; aussi avons-nous noté une perte de 3 kilogrammes en moyenne dans les huit premiers jours.

Dans la suite, les malades augmentent de poids progressivement: environ de 1 à 2 kilos par mois.

*Douleurs des pieds.* — Comme nous l'avons déjà indiqué, chez deux malades, le II et le III, ces douleurs ont été assez intenses pour gêner la marche et plus de 6 mois après le début du traitement elles persistent, mais ne sont plus une cause de gêne fonctionnelle.

*Association de l'atoxyl et de la strychnine.* — Deux malades n'ont jamais eu que de l'atoxyl, le n° II et le n° IV.

Pendant 1 mois nous avons donné de 1 à 6 milligrammes de strychnine au n° III, qui paraît s'en être bien trouvé.

Au n° V, qui était somnolent et apathique, dès le début du traitement, nous avons donné de la strychnine, car le cas était grave, et nous désirions faire profiter le malade de toutes les ressources thérapeutiques. Comme nous l'avons déjà dit, chez ce malade l'amélioration n'est pas frappante comme chez le n° IV qui n'a reçu que de l'atoxyl; il est vrai que la gravité du cas nous oblige à être très réservé dans l'appréciation de ce mode de traitement.

#### RÉSUMÉ

En résumé, l'atoxyl a une action très manifeste sur les trypanosomes, qui disparaissent du sang comme, dans la malaria, disparaissent les hématozoaires sous l'influence de la quinine.

On nous permettra de poursuivre la comparaison entre ces deux maladies. De même que dans la malaria, cette disparition ne signifie pas guérison et les rechutes sont fréquentes; ainsi, dans la trypanosomiase, nous avons eu des rechutes, et quand nous suspendrons le traitement, nous en aurons vraisemblablement.

Nous connaissons pour la malaria les rechutes à longue échéance. Nous ne pouvons pas encore dire ce qui se passera pour les trypanosomiasés; mais, avant de parler de guérison complète, il faut savoir attendre et observer de longues années.

# DE LA MALADIE TOXIQUE

PROVOQUÉE PAR L'INJECTION INTRASTOMACALE

# DE BACILLES MORVEUX TUÉS

PAR LE D<sup>r</sup> J. CANTACUZÈNE ET P. RIEGLER

---

## I

On sait depuis longtemps que la paroi intestinale est, à l'état normal, perméable pour les bactéries des voies digestives. C'est dans ce phénomène qu'il faut chercher l'origine d'un grand nombre de cas d'immunité naturelle ou d'intoxications chroniques dont on ignore l'étiologie : notion importante imposée dans la science par E. Metchnikoff. D'autre part, les travaux récents de V. Behring et de Calmette ont mis en évidence la fréquence de ce processus, ainsi que son importance dans la genèse de diverses infections, entre autres de la tuberculose. Enfin, dès maintenant, le tractus digestif nous apparaît comme pouvant servir de voie d'introduction pour un certain nombre de vaccins.

Il nous a donc semblé intéressant d'analyser les phénomènes qui accompagnent l'ingestion, par l'estomac, de bactéries toxiques tuées et de déterminer les voies de pénétration qu'elles suivent pour parvenir dans la circulation générale; nous avons, dans ce but, choisi le bacille morveux; une étude de ce genre constitue en effet le préliminaire indispensable à toute tentative faite en vue de vacciner les cobayes contre la morve par voie intestinale.

Dès 1851, E. Renault<sup>1</sup> signalait la pénétration du contagion morveux par les voies digestives; dans une série de communications faites de 1894-1897, Nocard<sup>2</sup> démontre que l'ingestion de virus morveux (culture, jetage ou pus) détermine chez les chevaux, ânes et mulets des lésions intestinales (cæcum) rapidement suivies de localisations pulmonaires. Un certain

1. *Recueil de médecine vétérinaire*, 1851, p. 873.

2. *Bull. Soc. centr. méd. vétér.*, 1894, p. 225.

*Ibid.*, 1894, p. 367.

*Ibid.*, 1897, p. 781.

nombre de travaux, entre autres ceux de Cadéac et Mallet<sup>1</sup> et de Schütz<sup>2</sup>, ont, depuis lors, confirmé les vues du professeur d'Alfort.

Les expérimentateurs cités plus haut employaient des cultures vivantes; nous nous sommes servis de cultures tuées<sup>3</sup>; ce sont les résultats de nos observations que nous consignons ici.

## II

### TECHNIQUE EMPLOYÉE

Nous avons employé le cobaye adulte comme animal d'expérience; les microbes provenaient du service de la malléine de l'école vétérinaire de Bucarest: ils avaient fait par le cobaye de nombreux passages. Nos cultures, faites en boîtes de Roux sur gélose glycinée, étaient laissées 3 jours à l'étuve à 37°. — Pour nos expériences nous avons employé des bacilles tués tantôt par la chaleur à 60°, tantôt par l'alcool absolu (24 h. de contact), puis centrifugés et desséchés dans le vide.

Afin de n'avoir plus à y revenir, nous allons indiquer la toxicité des diverses doses de cette poudre bactérienne:

a) *Bacilles tués par l'alcool*: en injection *intrapéritonéale*, 40 milligrammes tuent en 1 ou 2 jours un cobaye de 500 grammes; 25 milligrammes déterminent une cachexie lente et la mort au bout de 2-3 semaines; 5-10 milligrammes font légèrement maigrir l'animal, qui guérit néanmoins. En inoculation directe *par la voie stomacale* (au moyen de la sonde œsophagienne), il faut des doses beaucoup plus élevées pour produire des effets semblables: 150 milligrammes sont nécessaires pour amener la mort rapide; 50 milligrammes suffisent souvent, mais pas toujours, pour déterminer la mort lente par cachexie. Enfin l'inoculation de doses plus faibles est suivie de guérison après une courte maladie;

b) *Bacilles tués par la chaleur à 60°*: Leur toxicité est double environ de celle des bacilles tués par l'alcool: en injection *intrapéritonéale*, 20 milligrammes suffisent pour tuer rapidement l'animal; 10-15 milligrammes amènent la mort par cachexie

1. Bull. Soc. centr. med. vétér., 1894, p. 555.

2. Cité par NOCARD et LECLAINCHE dans leur *Traité de Maladies microbiennes des animaux*.

3. C. R. Soc. biol., 1906, p. 231.



lente. Cette différence de toxicité devient moins évidente dans le cas d'*injection intrastomacale*.

Les chiffres établis par nous diffèrent peu de ceux que donne M. Nicolle dans son récent mémoire<sup>1</sup>, et le rapport (1/2) des deux toxicités est le même dans ses expériences comme dans les nôtres.

Les bacilles morveux tués ne se colorent pas aisément dans les coupes; nous nous sommes bien trouvés de l'emploi du mélange de Giemsa; les coupes sont laissées 20 minutes en contact avec ce colorant *non étendu d'eau*; on lave *rapidement* à l'eau avant de déshydrater à l'alcool. Les bacilles morveux libres contenus dans les espaces lymphatiques se colorent en bleu pâle; en rose dans l'intérieur des leucocytes polynucléaires. Nos pièces étaient toujours fixées par le formol à 10 0/0.

Nous ferons précéder l'étude de l'intoxication par voie intestinale de quelques observations relatives aux phénomènes qui accompagnent l'injection des bacilles tués dans le péritoine; la comparaison de ces deux séries d'expériences nous permettra de relever certains faits intéressants.

### III

#### PHÉNOMÈNES TOXIQUES CONSÉCUTIFS A L'INOCULATION INTRAPÉRITONÉALE DES BACILLES MORVEUX TUÉS.

1. Une dose rapidement mortelle de bacilles tués, injectée dans le péritoine, provoque 2-3 heures après l'inoculation une chute de la température rectale qui tombe à 35°-34°. Cette hypothermie est d'autant moins forte que la survie est plus longue et, dans ce cas, elle est suivie d'une élévation de température qui se maintient plusieurs jours à 39°,5-40°,5. L'hypothermie manque et la fièvre apparaît d'emblée après l'emploi de doses faibles ne donnant qu'une maladie passagère (amaigrissement) suivie de guérison.

2. L'inoculation intrapéritonéale provoque toujours un amaigrissement marqué et les animaux perdent 60-120 grammes en 3 semaines. Cet amaigrissement est plus rapide et plus accentué avec les bacilles tués par la chaleur à 60° qu'avec ceux tués par l'alcool.

1. *Ann. Inst. Pasteur*, 1906, p. 625.

3. A l'autopsie d'un cobaye mort d'intoxication aiguë (20-48 heures), on trouve dans la cavité péritonéale un exsudat abondant, sanguinolent, louche ; la plèvre et le péricarde contiennent un liquide sanguinolent et clair. Il y a une congestion viscérale intense : les capsules surrénales, les testicules, les centres nerveux surtout sont violemment hyperhémisés. On constate des suffusions sanguines dans la paroi intestinale, dans le cæcum, au niveau de l'épiploon. La rate est grosse sans être diffuente ; les poumons hyperhémisés présentent de nombreux petits foyers hémorragiques sous-pleuraux. Des dépôts fibrineux jaunâtres existent à la surface de l'épiploon et des différents mésos.

Quand la vie se prolonge, les exsudats fibrineux diffus se résorbent ; le long du bord libre de l'épiploon se forment de petits abcès caséux qui diminuent de volume, se transforment en nodules fibreux et finalement disparaissent au bout de 4-5 semaines, le bord de l'épiploon restant considérablement épaissi. Quelques adhérences fibreuses s'établissent et persistent entre l'épiploon et les organes voisins ; la rate reste souvent enfouie dans une épaisse gangue fibreuse.

Au bout de 4-5 jours, les reins sont devenus mous, énormes, blanchâtres, avec un épaissement de la couche corticale ; cette néphrite épithéliale guérit souvent sans laisser de traces ; souvent aussi l'organe, au bout d'un mois, présente de la réduction dans l'épaisseur de la couche glomérulaire ; il se forme des adhérences sous-capsulaires.

Quant à la rate, elle atteint au bout d'une semaine des dimensions parfois colossales ; elle est large, épaisse, dure, bosselée par suite de l'hyperplasie des follicules Malpighiens ; puis, après un mois, elle a repris l'aspect normal. Cette hypertrophie transitoire s'observe aussi au niveau des ganglions mésentériques et trachéo-bronchiques.

4. *Etude microscopique des exsudats.* — Le fait qui frappe d'abord, c'est la rapidité avec laquelle disparaissent les bacilles morts. Sur les frottis de l'épiploon et des amas fibrineux colorés par le bleu ou la thionine, on ne met en évidence, après 20 heures, que de très rares bâtonnets. Cette disparition se constate dès la 10<sup>e</sup> heure quand la dose injectée n'a pas été trop forte. Disons de suite que cette apparence est due, en partie,

à la perte extraordinairement rapide de la basophilie chez les B. morveux tués englobés par les leucocytes. Les préparations colorées à l'éosine nous font voir, à un moment où les colorants basiques ne décèlent plus de microbes, de nombreux bâtonnets, entiers ou réduits en granulations, à l'intérieur des leucocytes poly ou mononucléaires.

Cette cause d'erreur dans l'observation signalée, étudions le processus inflammatoire.

*Dans les cas d'intoxication aiguë suivie de mort en 7-20 heures,* l'afflux leucocytaire est assez faible. Les bacilles sont rapidement déposés à la surface de l'épiploon où on les retrouve dans les amas fibrineux. Les leucocytes s'en chargent, mais sont bientôt frappés de nécrose avec fonte complète du noyau; à leur intérieur les microorganismes se transforment en granules éosinophiles; cette transformation est particulièrement rapide dans le protoplasme des mononucléaires, qui semblent mieux résister que les polynucléaires à l'action nécrosante des poisons.

L'exsudat contient toujours un nombre considérable de cellules endothéliales gonflées, vacuolisées, en voie de désagregation; à leur contact, sur les préparations, il n'est pas rare de trouver des amas bactériens, à peine colorables, parfois réduits en granulations basophiles. Etant donnée la facilité incroyable avec laquelle les bacilles morveux morts se désagrègent dans l'intérieur des leucocytes, de l'autre la véritable fonte leucocytaire et endothéliale qui accompagne l'intoxication aiguë, on doit se demander si bon nombre de bacilles morts ne se dissolvent pas en dehors des leucocytes et au contact des produits exsudés par ces derniers? D'où la rapidité de la mort. Cette possibilité semble confirmée par le fait que, dans certains cas suraigus, il existe une frappante disproportion entre le grand nombre de bacilles disparus et la pénurie relative de leucocytes immigrés.

Dès les premières heures de la maladie, des bacilles nombreux sont transportés dans la rate; 4-5 heures après l'inoculation, les frottis de cet organe nous les montrent en partie libres et colorés en bleu, en partie englobés par les leucocytes et déjà transformés en granules éosinophiles.

Les frottis du poumon y font voir, dès la 7<sup>e</sup> heure, quelques



bacilles morveux libres parmi de nombreux leucocytes nécrosés. *Quand la survie se prolonge*, le tableau diffère. La leucocytose au niveau de l'épiploon est énorme et, en très peu d'heures, la totalité des bacilles sont englobés et transformés, en même temps qu'une partie des phagocytes subissent cette nécrose avec fonte nucléaire si caractéristique de l'intoxication morveuse.

Dans le protoplasma d'un grand nombre de polynucléaires ayant résisté à l'action nécrosante, s'observe une modification intéressante : ce protoplasma se charge d'une substance amorphe, grumeleuse, occupant la cellule partiellement ou en totalité, et qui, après coloration par la thionine, se colore métachromatiquement en vert émeraude. L'éosine ne la colore pas; le mélange de Giemsa la teinte en gris violacé. Elle existe dans 1/3 des polynucléaires environ, aussi bien à la surface de l'épiploon que dans les sinus de la rate. Cet aspect ne se produit pas dans les cas d'intoxication aiguë, mais seulement dans ceux où l'organisme se défend avec quelque succès. Il s'agit peut-être là de quelque produit microbien soluble, englobé et élaboré par le protoplasma leucocytaire. Le phénomène rappelle celui que l'un de nous<sup>1</sup> a décrit dans l'intoxication par les bacilles tuberculeux dégraissés : seulement, dans ce dernier cas, la thionine colore en rouge vineux la substance amorphe intraleucocytaire.

Du 1<sup>er</sup> au 3<sup>e</sup> jour qui suit l'inoculation, les macrophages des sinus spléniques détruisent des quantités formidables de polynucléaires et montrent, pendant quelque temps après la dissolution de ces derniers, de grandes vacuoles à contenu uniformément éosinophile.

Nous avons vu plus haut que les masses caséeuses de l'épiploon ne se résorbaient que fort lentement. Or, sur les frottis de ces masses, faites 2-3 jours après l'inoculation, il est impossible de retrouver trace de corps microbiens, quels que soient les réactifs colorants employés. Il faut donc bien admettre que si les bacilles morveux morts sont rapidement détruits au point de vue morphologique, leurs déchets toxiques persistent néanmoins très longtemps, sans être éliminés, au sein des cellules qui constituent la masse des nodules ou des abcès morveux.

Signalons, pour terminer, ce fait que la nécrose leuco

<sup>1</sup> 4. *Ann. Inst. Pasteur*, 1903, p. 699.

cytaire semble provenir de l'action directe des microbes englobés et non pas de l'action des poisons en solution dans le milieu ambiant. En effet cette nécrose, si intense au niveau des points où s'opère la phagocytose (épiploon, amas fibrineux, sinus de la rate), manque absolument chez les leucocytes qui flottent dans le liquide péritonéal. et dont un grand nombre, par contre, contiennent la substance métachromatique signalée plus haut. Or, l'on sait que ce liquide ne contient guère de microbes morts en suspension, ces particules étant rapidement déposées sur les surfaces péritonéales.

5. *Au point de vue hématologique.* — L'intoxication morveuse est caractérisée, au début, par la lymphocytose (grands et petits lymphocytes) du sang. Cette lymphocytose persiste longtemps; il n'est pas rare de retrouver, 8 semaines après l'inoculation, une proportion de 65 0/0 de lymphocytes.

Pendant les premiers jours qui suivent l'inoculation, il y a un accroissement notable (15-20 0/0) du nombre des éosinophiles vrais. Plus les doses de poison inoculé ont été faibles, plus la lymphocytose tend à faire place à une franche mononucléose. Au début de la maladie il n'est pas rare de trouver, dans le sang, des mononucléaires à vacuoles chargées de débris filamenteux, dans lesquels il est facile de reconnaître des restes de polynucléaires digérés.

Ces quelques observations relatives à l'intoxication produite par voie péritonéale faciliteront l'intelligence des phénomènes que l'on constate à la suite de l'introduction directe, dans les voies digestives, des bacilles morveux tués.

#### IV

##### PHÉNOMÈNES TOXIQUES CONSÉCUTIFS A L'INOCULATION INTRASTOMACALE DE BACILLES MORVEUX TUÉS

a) *Étude de quelques symptômes.* — Dans les cas de mort rapide (en moins de 24 heures), les symptômes ne diffèrent guère de ce que l'on observe dans la péritonite toxique : l'animal frissonne, se hérisse, cesse de manger; 5 heures après l'inoculation, la température tombe à 34-35° et ne se relève plus jusqu'à la mort. L'hypothermie est plus tardive ici que dans la péritonite.

A l'autopsie on trouve l'intestin rempli de liquide, violem-

ment congestionné; des hémorragies existent souvent dans la paroi du cæcum; les follicules clos sont turgescents, énormes, beaucoup plus visibles qu'à l'état normal. Les ganglions mésentériques sont volumineux et hyperhémisés; la rate, le foie également; les capsules surrénales sont d'un rouge sombre; il existe une très légère hyperhémie testiculaire et une violente congestion des centres nerveux. Les poumons sont parsemés de petits foyers de bronchopneumonie; il n'existe aucun épanchement péritonéal; la plèvre et le péricarde contiennent un liquide clair.

Les frottis des ganglions mésentériques, de la rate, des poumons montrent des bacilles morveux assez peu nombreux, libres, colorés en bleu pâle par le mélange de Giemsa. La rate est le siège d'une polynucléose intense; aucun de ces leucocytes ne contient la substance métachromatique décrite dans le chapitre précédent.

*Dans les cas d'intoxication chronique* l'hypothermie manque; la température s'élève rapidement et atteint en 1-2 jours 40°-40°5. L'amaigrissement est considérable, beaucoup plus considérable que dans la péritonite toxique; l'animal meurt ayant souvent perdu la moitié de son poids initial. Ici l'intoxication spécifique se complique évidemment de troubles digestifs graves; car au moment de leur mort les animaux, qui cependant dans l'intervalle s'étaient remis à manger, ont toujours l'estomac et l'intestin vides.

*L'étude du sang*, au cours de cette intoxication, nous révèle dès le début une baisse considérable dans le taux des polynucléaires et une augmentation énorme de celui des lymphocytes, qui s'élèvent rapidement à 60 0/0. A mesure que la vie se prolonge, la lymphocytose fait place à la mononucléose vraie, qui au bout de peu de semaines atteint 50 0/0; l'éosinophilie, assez marquée les premiers jours (12 0/0) disparaît bientôt. Quand la cachexie est avancée, on voit apparaître quelques hématies nucléées.

Si nous suivons, dans cet intervalle qui va de l'inoculation à la mort par cachexie, *l'évolution des lésions macroscopiques* révélées par l'autopsie, nous constatons ce qui suit : les deux lésions prédominantes sont l'hypertrophie de la rate et la néphrite épithéliale. Dès la 24<sup>e</sup> heure la rate est grosse, dure,



peu hyperhémique, avec hypertrophie folliculaire visible; elle atteint vers le 5<sup>e</sup> jour le maximum de ces dimensions; elle est énorme à ce moment et nous en avons vu qui mesuraient jusqu'à 5 centimètres de longueur. Puis elle décroît de volume et reprend vers la 3<sup>e</sup> semaine ses dimensions normales. Les reins, très congestionnés au début, sont devenus au bout de quelques jours gros, blancs, flasques; un peu plus tard leur surface se marbre de larges placards jaunâtres; quand la mort survient, au bout d'un mois, il y a un commencement d'atrophie. Les capsules surrénales et les centres nerveux restent longtemps violemment hyperhémisés; les testicules conservent leur aspect normal. Il y a toujours hypertrophie considérable des plaques de Peyer, des ganglions mésentériques et trachéo-bronchiques. Le foie, gros au début, reprend vite sa physionomie habituelle. Dès le lendemain de l'injection, les poumons sont parsemés d'une infinité de petits foyers broncho-pneumoniques, qui en 3-4 jours se transforment en foyers pneumoniques plus étendus. Au bout de 12 jours ces organes sont redevenus normaux. Le cœur, au moment de la mort, est gros et très flasque. Enfin toute atmosphère graisseuse a disparu autour des viscères abdominaux.

On ne constate aucune réaction inflammatoire du côté de la cavité péritonéale; aucune trace d'adhérence ne s'établit entre les viscères de cette région.

Les frottis de ganglions mésentériques faits de 7-24 heures après l'inoculation montrent des bacilles morveux, toujours libres, formant çà et là de petits amas, et se colorant en bleu pâle. *Cette persistance de bacilles bien visibles dans les voies lymphatiques est remarquable lorsqu'on la compare avec la rapidité de la disparition de ces mêmes microorganismes dans le péritoine.* Selon nous le phénomène n'est explicable que par le manque de contact, dans le système lymphatique, entre ces bacilles et les leucocytes polynucléaires ou leurs produits de désagrégation. En effet, les frottis de la rate examinés au même moment ne laissent plus voir de bacilles libres ou colorés en bleu, tandis que les polynucléaires amoncelés dans les sinus spléniques renferment de nombreux bâtonnets ou granulations colorés en rose par l'éosine.

La substance métachromatique verte (après action de la

thionine) décrite dans le chapitre précédent, existe dans la moitié environ des polynucléaires de la rate ou des poumons.

Somme toute, les phénomènes généraux ne diffèrent ici que très peu de ceux que l'on observe dans la péritonite toxique, sauf en ce qui concerne la longue persistance des bacilles dans les voies lymphatiques.

Cette étude nous démontre que les bacilles morveux tués, introduits dans l'intestin, passent dans la circulation générale et arrivent jusqu'au poumon. Nous allons maintenant tâcher de déterminer le mécanisme de cette diffusion.

b) *Mode de pénétration des bacilles morveux tués à travers la paroi intestinale; leur diffusion dans la circulation générale*<sup>1</sup>. — Lorsque l'on examine des coupes de l'intestin grêle chez un cobaye, 7 heures après l'inoculation par voie stomacale, on est frappé d'abord du nombre de leucocytes (polynucléaires et lymphocytes) qui infiltrent la muqueuse; ces éléments sont accumulés dans les lymphatiques centraux des villosités, dans les capillaires sanguins, à la base de l'épithélium; ils s'insinuent activement entre les cellules épithéliales. D'autre part, dans l'ampoule terminale des chylières centraux, d'énormes macrophages mononucléaires, fort nombreux en ce point, sont bourrés de débris de leucocytes polynucléaires en voie de digestion intracellulaire. A la base de l'épithélium s'est développé un œdème abondant qui distend les mailles conjonctives; cet œdème, lui aussi, est infiltré de cellules migratrices.

Si l'on examine l'épithélium au niveau *du sommet des villosités*, on s'aperçoit que la diapédèse ne s'y effectue pas également sur tous les points; par endroits les cellules épithéliales sont écartées, laissant entre elles de véritables canaux, mesurant plusieurs  $\mu$  de largeur en certains points; ces canaux règnent tantôt sur une partie de la hauteur des cellules épithéliales adjacentes, tantôt sur leur hauteur entière, établissant ainsi une communication béante entre la cavité intestinale et le tissu conjonctif basal.

L'orifice de ces espaces, vers l'intestin, est coiffé partiellement par les lambeaux du plateau strié déchiqueté. Dans ces passages interépithéliaux des files de cellules migratrices (surtout des lymphocytes) s'engagent et sortent vers la cavité intes-

1. *C. R. Soc. biol.*, 1906. Séance du 13 décembre.

tinale. Quelle est l'origine de ces trajets canaliculaires? Le docteur Weinberg<sup>1</sup> croit depuis longtemps pouvoir affirmer l'existence, à l'état normal, de stomates interépithéliaux mettant en communication l'intestin et le système lymphatique sous-jacent. Peut-être s'agit-il ici de couloirs artificiellement creusés par le passage constant des leucocytes en diapédèse? Dans ce dernier cas, nous aurions affaire à une forme exagérée et béante des espaces que Renaut (de Lyon) a décrit sous le nom de thèques interépithéliales.

Quoi qu'il en soit, c'est par ces espaces interépithéliaux que se fait la pénétration des bacilles morveux morts; on trouve des bacilles morveux isolés, souvent mélangés à d'autres bactéries intestinales, à tous les niveaux des espaces interépithéliaux; ils y pénètrent librement, sans l'intervention des leucocytes et dès lors, il faut bien admettre que c'est en vertu de quelque courant de diffusion du liquide ambiant, se propageant de l'intestin vers la sous-muqueuse; on en trouve également à l'abouchement de ces canaux avec les espaces conjonctifs sous-jacents; on les trouve enfin, irrégulièrement distribués, dans l'œdème sous-épithélial où ils se colorent en bleu pâle par le mélange de Giemsa. A ce niveau commence leur englobement par les leucocytes polynucléaires; à l'intérieur du protoplasma de ces derniers, leur colorabilité se perd très vite et il n'est pas rare de les y rencontrer colorés en rose pâle. Dans les chylifères centraux il est tout à fait exceptionnel d'observer des bacilles morveux libres; ici, le phénomène dominant est la destruction en masse des polynucléaires par les macrophages. Vers la profondeur, au contraire, on retrouve çà et là, dans les espaces lymphatiques distendus de la sous-muqueuse, de petits groupes de bacilles libres, colorés en bleu pâle. Notons, dans ces espaces lymphatiques, l'absence de leucocytes autres que quelques rares lymphocytes, ainsi que l'absence totale de bactéries intestinales (Pl. III, fig. 1). Sur les coupes passant *au niveau des plaques de Peyer* on observe les mêmes phénomènes, mais plus évidents encore : nombreux canaux interépithéliaux, diapédèse très abondante, pénétration de bacilles libres dans ces espaces. Sur toute la hauteur de l'amas lymphoïde, de sa surface épithéliale à la sous-muqueuse, on trouve des chapelets de grands espaces

1. Inédit. Communication orale.



lymphatiques, très dilatés et obstrués en partie par d'énormes macrophages à l'intérieur desquels s'opère une active destruction de leucocytes polynucléaires. Dans les portions de ces lymphatiques non obstruées par le reticulum protoplasmique on trouve, à tous les niveaux, jusque dans le voisinage immédiat de la sous-muqueuse, des bacilles morveux libres. Enfin, à l'intérieur des espaces lymphatiques de la sous-muqueuse, on retrouve ces mêmes microorganismes, bien visibles malgré la faible intensité avec laquelle ils fixent le bleu (Pl. III, fig. 1 bis et 2). Au niveau du cæcum la pénétration s'effectue également, mais à un moindre degré; ici, les bactéries habituelles de la cavité intestinale qui pénètrent sous l'épithélium sont très nombreuses; mais elles sont arrêtées à l'intérieur des grands phagocytes mononucléaires qui abondent à ce niveau. Dans les lymphatiques de la sous-muqueuse on ne retrouve que des bacilles morveux libres.

Il est aisé, d'après cela, de reconstituer la marche des phénomènes : les bacilles morveux, mélangés à d'autres bactéries, traversent l'épithélium en s'engageant dans les espaces interépithéliaux largement ouverts. Les leucocytes ne semblent pas intervenir dans cette pénétration qui est toute passive. L'épithélium franchi, les microorganismes se heurtent à un premier réseau défensif (polynucléaires et macrophages). Un grand nombre sont englobés, et les polynucléaires, plus ou moins malades à la suite de cet englobement, sont rapidement détruits par les macrophages (chylifères centraux, espaces lymphatiques des plaques de Peyer). Mais bon nombre passent et, entraînés par le courant lymphatique, s'accumulent dans les espaces sous-muqueux.

Deux faits intéressants sont à retenir ici; 1<sup>o</sup> les *bacilles morveux seuls* arrivent à la sous-muqueuse; les *bactéries intestinales associées* restent emprisonnées dans le filtre phagocytaire. Il y a là une sorte d'immunisation locale contre les hôtes habituels de l'intestin; 2<sup>o</sup> les *bacilles morveux*, qui perdent si rapidement leur colorabilité dans l'intérieur des phagocytes, restent facilement visibles et ne sont pas dissous dans la lymphe privée de cellules.

Chez un animal sacrifié 2 heures après l'inoculation, on constate, sur les coupes de l'intestin grêle, une infiltration leucocytaire très abondante de la muqueuse, une destruction de polynu-

cléaires par les macrophages, plus abondante que dans le cas précédent : mais on ne trouve plus, à ce niveau, de bacilles morveux libres.

Au contraire les lymphatiques profonds (réseau sous-péritonéal) présentent à ce moment un aspect très particulier. Ils sont extraordinairement dilatés et forment une vaste nappe, avec, çà et là des étranglements, gorgée de liquides et disposée en manchon autour de l'intestin. Leur endothélium est gonflé, mais, sauf de rares lymphocytes, ils ne contiennent pas de cellules migratrices. Les bacilles morveux y sont, au contraire, assez nombreux par endroits, toujours libres, toujours entiers, et toujours colorés en bleu pâle.

Dans ces lacs lymphatiques s'opère donc une sorte de stagnation des particules entraînées, et cette absence d'action dissolvante de la lymphe est très remarquable quand on songe à la rapidité avec laquelle ces mêmes bacilles morveux disparaissent dans le péritoine au contact des leucocytes immigrés. (Pl. III, fig. 3).

Ces mêmes phénomènes de stagnation s'observent dans l'épiploon; ici, en certains points, surtout au voisinage des ganglions mésentériques, on trouve des espaces lymphatiques, littéralement remplis de bacilles morveux libres, que le courant de la lymphe entraîne vers les ganglions.

Dans les ganglions mésentériques examinés 24 heures après l'inoculation, on trouve çà et là, dans les sinus, des bacilles morveux libres et isolés, mais, somme toute, peu abondants; la polynucléose y est à peu près nulle et la destruction des polynucléaires par les macrophages ne semble pas très supérieure à ce qu'elle est en temps normal. Il est certain que le rôle d'arrêt de ces organes est ici tout à fait minime, et bien conforme à ce que Calmette a constaté relativement à la tuberculose d'origine intestinale chez l'adulte.

Cette étude sur le mécanisme du passage des B. morveux tués, à travers la paroi intestinale, concorde en bien des points avec les observations de Vansteenberghe et Sonnevile<sup>1</sup> relativement au transport des poussières minérales; dans le cas des B. morveux, les leucocytes jouent un rôle beaucoup moins grand que dans celui étudié par les auteurs précédents. Les bacilles

1. *Presse médicale*, 1906, p. 509.

morveux phagocytés sont détruits sur place; quant à ceux que l'on retrouve dans les lacs lymphatiques sous-péritonéaux, leur colorabilité si précise ne permet point de supposer qu'ils ont passé par le protoplasma leucocytaire.

Etudions maintenant les phénomènes qui se passent dans la *rate*.

Dès la 7<sup>e</sup> heure on trouve des bacilles morveux dans cet organe, *mais jamais libres*. Toujours ils sont situés à l'intérieur des leucocytes polynucléaires et, pour la plupart, transformés en bâtonnets ou granulations éosinophiles.

Le nombre de leucocytes polynucléaires accumulés à ce moment dans les sinus est formidable; il concorde avec l'hypopolynucléose du sang. Une notable quantité de ces leucocytes, chargés ou non de produits microbiens visibles, sont déjà inclus dans les macrophages.

La *rate* de 24 heures est des plus caractéristiques; on y assiste à une double destruction, en masse, de globules rouges et de polynucléaires par les macrophages. Cette destruction de polynucléaires est en très grande partie achevée au bout de 48 heures; à ce moment les macrophages contiennent de grandes vacuoles, à contenu éosinophile, où s'achève la digestion des macrophages. Quant aux bacilles morveux, on n'en retrouve plus trace.

Les bacilles morveux, passés dans la circulation générale, s'arrêtent en partie *dans les poumons* et y déterminent les petits foyers inflammatoires signalés plus haut.

Notons d'abord que dans les poumons de 7 heures, on n'observe aucun processus alvéolaire. A ce moment existe une hyperhémie intense des capillaires alvéolaires; cà et là, à l'intérieur des petites artérioles situées à l'intersection de plusieurs alvéoles, on trouve de petites embolies de polynucléaires et, à l'intérieur de ces éléments, des bacilles morveux éosinophiles, d'ailleurs assez rares.

Les espaces lymphatiques des parois alvéolaires présentent un aspect fort curieux; ils sont distendus, régulièrement arrondis; leur lumière est, le plus souvent, obstruée par un réseau protoplasmique disposé radiairement autour d'un noyau excentrique et qui semble appartenir à l'endothélium propre du lymphatique. Cette éponge protoplasmique ne contient pas de



débris cellulaires ou microbiens; peut-être faut-il y voir l'expression d'une réaction des cellules endothéliales vis-à-vis des poisons circulants. (Pl. III, fig. 4.)

Dans les poumons de 24 heures, le phénomène le plus caractéristique est la constitution, à l'intérieur des petits vaisseaux sanguins, de plasmodia à mononucléaires à l'intérieur desquels se détruisent les embolies signalées plus haut et qui contiennent également quelques microbes colorables par l'éosine, entiers ou granuleux. (Pl. III, fig. 5.)

A ce stade l'on constate des épanchements sanguins dans certaines alvéoles, avec un début de processus pneumonique.

c) *Modifications ultérieures des organes lymphoïdes.* — L'intoxication chronique par les bacilles morveux tués introduits dans l'intestin détermine une énorme surproduction cellulaire dans les organes lymphoïdes (rate, moelle des os, ganglions). L'étude de la rate est ici particulièrement intéressante.

Au début il y a, dans les lacunes spléniques, accumulation des leucocytes polynucléaires du sang, englobement par ces éléments des bacilles morveux, transformation rapide en grains éosinophiles de ces bacilles dans le protoplasma leucocytaire, enfin destruction en masse de ces polynucléaires par les grands macrophages des lacunes. Dans les vacuoles digestives des macrophages les cellules englobées se dissolvent rapidement et les vacuoles restent remplies d'un liquide assez homogène d'aspect, à réaction éosinophile.

Notons le fait de la persistance très prolongée de ces vacuoles; on les retrouve encore 2 semaines après l'inoculation, alors que la destruction des polynucléaires a cessé depuis longtemps.

Elles semblent renfermer quelque substance indigeste, peut-être d'origine microbienne, que le protoplasma ne parvient point à élaborer.

Dès le 2<sup>e</sup> jour commence, au niveau des follicules de Malpighi, une formidable surproduction de mononucléaires; les éléments adultes remplissent les sinus lymphatiques périglomérulaires, envahissent et distendent les lacunes, tandis que dans les follicules la multiplication des éléments jeunes s'opère rapidement. De la sorte, dès le 5<sup>e</sup> jour, toute ligne de démarcation entre les follicules, les cordons et les sinus a disparu;

on ne voit plus qu'une nappe cellulaire continue, composée de mononucléaires de tout âge qui sont évidemment déversés, au fur et à mesure, dans le sang. En même temps, apparaissent des éléments à gros noyau bourgeonnant, identiques aux mégakaryocytes de la moelle osseuse, ainsi que des normoblastes qui deviennent de plus en plus nombreux et atteignent vers le 20<sup>e</sup> jour le maximum de leur production.

Pendant tout ce temps les macrophages adultes sont le siège d'une perpétuelle et abondante destruction de globules rouges.

A la mort de l'animal, vers la 7<sup>e</sup> semaine, les mégakaryocytes ont disparu; la surproduction de mononucléaires a diminué, mais les amas lymphoïdes n'ont pas repris leur individualité.

L'intoxication morveuse provoque donc dans la rate, à côté de la surproduction de mononucléaires, une transformation myéloïde de l'organe, incomplète d'ailleurs, car la production de polynucléaires semble y faire totalement défaut.

Cette surproduction de polynucléaires neutrophiles s'accomplit pendant ce temps dans la moelle osseuse; dès le 5<sup>e</sup> jour les aréoles s'effacent presque complètement; les espaces nodaux prennent un développement considérable et se remplissent de mégakaryocytes et de myélocytes neutrophiles. Quand à la production de normoblastes, si abondante à ce moment dans la rate, elle ne semble pas être, dans la moelle osseuse, supérieure à la normale.

Enfin les ganglions lymphatiques sont le siège d'une active surproduction de macrophages qui viennent remplir, au point de les effacer, les grandes lacunes du tissu caverneux.

## V

### CONCLUSIONS

1<sup>o</sup> Les bacilles morveux tués sont toxiques et provoquent, chez le cobaye, une maladie plus ou moins rapidement mortelle dont les symptômes généraux sont les mêmes, que l'inoculation ait eu lieu par la voie péritonéale ou par la voie intestinale.

Ces symptômes sont l'hypothermie initiale, l'amaigrissement, la dégénérescence de l'épithélium rénal et de la fibre cardiaque, la nécrose aiguë des leucocytes polynucléaires ayant englobé

des bacilles, la production dans le protoplasma des polynucléaires plus résistants d'une substance amorphe qui se colore en vert vif par la thionine, la caséification des nodules morveux, l'hypertrophie des organes lymphoïdes avec transformation myéloïde de la rate, la mononucléose du sang;

2° La destruction des bacilles morveux morts est extrêmement rapide. Contrairement à ce qui se passe avec les bacilles tuberculeux dégraissés, le protoplasma des phagocytes leur fait perdre en très peu d'heures la propriété de fixer les couleurs basiques d'aniline; ils persistent quelque temps sous forme de granulations éosinophiles, mais deviennent complètement invisibles au bout de 1-2 jours. Quant à leurs produits de désagregation, ils ne sont détruits que fort lentement dans le protoplasma des macrophages (nodules caséeux de l'épiploon, vacuoles intracellulaires persistantes des sinus spléniques). La lymphe privée de cellules migratrices ne les altère point;

3° La pénétration des bacilles morveux morts, à travers la paroi intestinale, se fait surtout au niveau de l'iléon et du cæcum. Ils s'insinuent entre les cellules épithéliales écartées, sans que les leucocytes semblent intervenir dans ce phénomène; ceux qui échappent au filtre phagocytaire sous-épithélial parviennent dans la lymphe qui les entraîne intacts, jusque dans la circulation sanguine; là ils sont arrêtés dans la rate et les petits vaisseaux du poumon où leur destruction s'achève finalement à l'intérieur des macrophages.

---



# Les trypanosomiasés animales au Sénégal

PAR M. THIROUX

ET

M. TEPPAZ

Médecin-major de 1<sup>re</sup> classe  
des troupes coloniales, direc-  
teur du laboratoire de bacté-  
riologie de St-Louis.

Vétérinaire en second hors  
cadres au service de l'agri-  
culture.

(Avec la planche IV.)

(Travail du Laboratoire de Bactériologie de St-Louis (Sénégal).

Les trypanosomiasés animales dans l'Ouest Africain ont été, jusqu'à ce jour, surtout étudiées en Gambie anglaise par Dutton et Todd, au Soudan par Cazalbou et Pécaud et tout dernièrement en Guinée par Martin <sup>1</sup>.

Bien qu'il fût pourvu d'un laboratoire depuis plus de dix ans, le Sénégal restait le moins bien renseigné au milieu de ces colonies. Quoique peu nombreux, les points infectés de son territoire n'en étaient pas moins intéressants à connaître. Aussi avons-nous entrepris cette étude au laboratoire de Saint-Louis.

## TRYPANOSOMIASÉ DES CHEVAUX DE GAMBIE

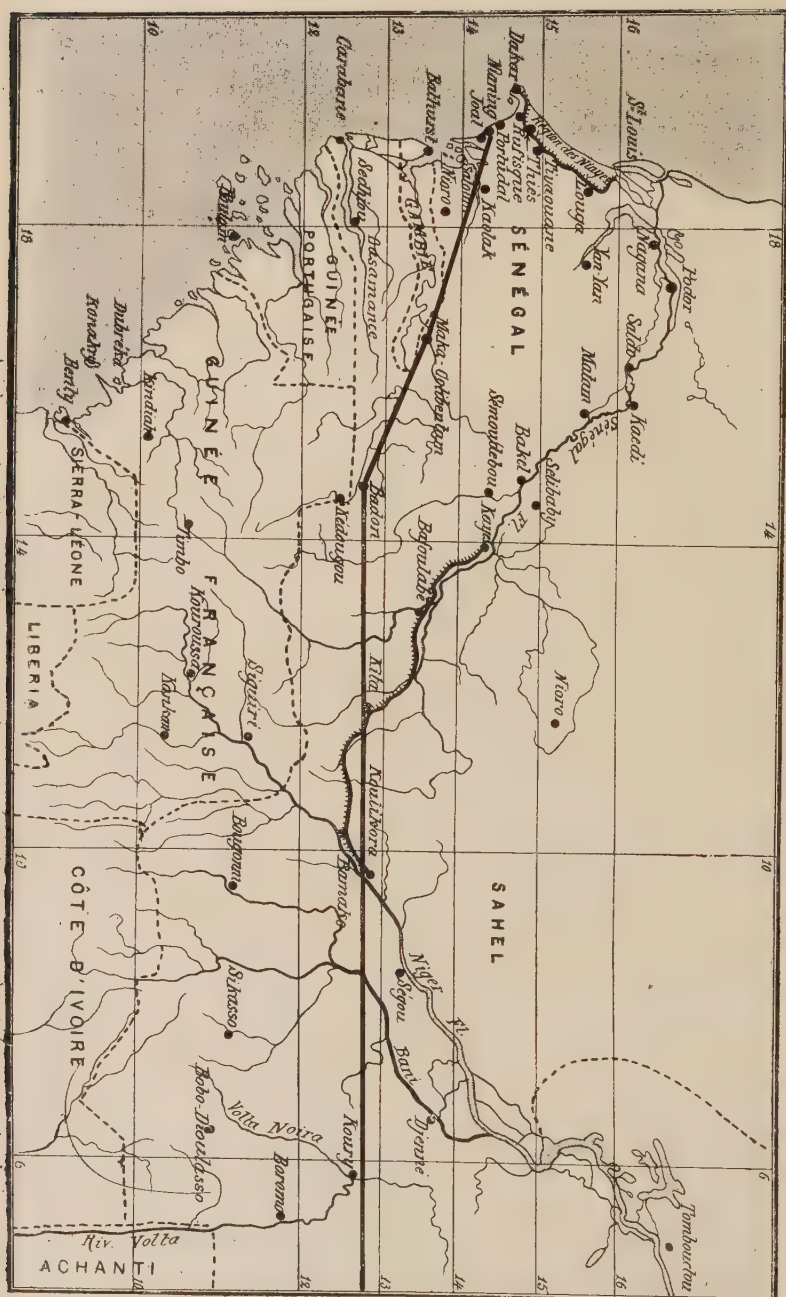
Cette affection, étudiée en 1902 dans la Gambie anglaise par Dutton et Todd qui l'ont retrouvée au Sénégal sur la frontière de Gambie, à Maka-Colibentam, n'avait pas encore été signalée au nord de cette localité, tandis qu'au contraire les travaux de Martin prouvent qu'elle s'étend au sud, dans toute la Guinée, et probablement au delà.

Les mouches tsétsé remontant cependant au Sénégal jusqu'à la latitude de Rufisque, il n'y avait rien d'étonnant à ce qu'on pût rencontrer dans ces régions les trypanosomiasés à tsétsé, tandis qu'au nord, avec les tabanides, on devait retrouver le Surra et les trypanosomiasés du Sud-Algérien.

Nianing, où nous avons observé la trypanosomiasé des chevaux de Gambie, et Rufisque, où nous avons recueilli quelques *Glossina palpalis*, se trouvent entre 14°5 et 15° de latitude nord.

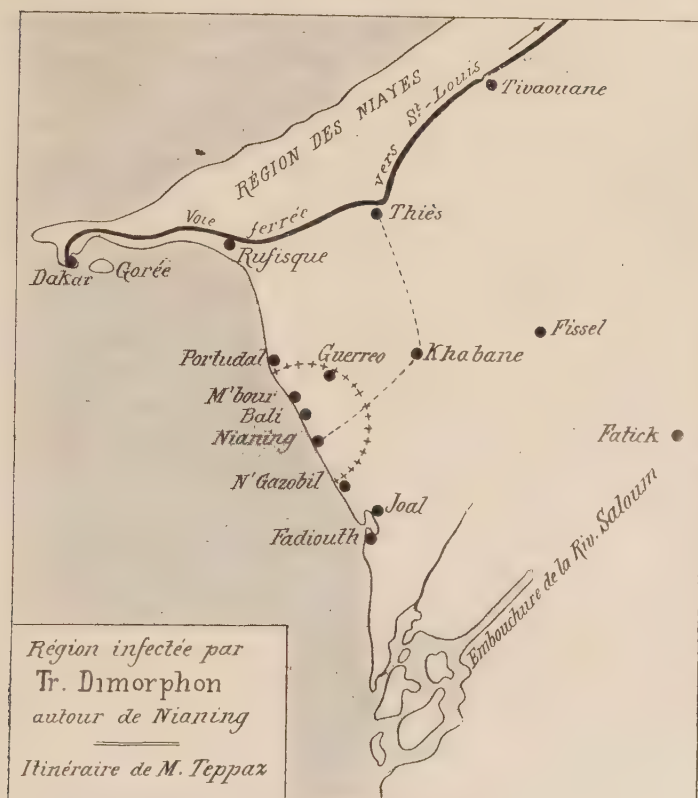
Nous pensons que la trypanosomiasé des chevaux de Gambie peut remonter au-dessus de Dakar dans les régions

1. MARTIN. *Trypanosomiasés de la Guinée française*. Paris, Maloine, 1906.



marécageuses qui bordent la côte et qui portent le nom de Niayes jusque vers 15°3, à moitié chemin de Dakar et de Saint-Louis, mais ce serait son extrême limite et c'est un point à vérifier.

Nous verrons plus loin que dans l'intérieur des terres la limite des tsétsé et de *Trypanosoma dimorphon* remonte un peu



moins haut vers le nord, cette limite décrivant, en quelque sorte, une courbe à convexité dirigée vers l'équateur.

#### TRYPANOSOMIASE DES CHEVAUX DE GAMBIE DANS LA RÉGION DE NIANING

Nianing est une petite localité située sur ce qu'on appelle la petite côte, partie du littoral s'étendant, au sud de Dakar, entre le cap Vert et la rivière Saloum. L'affection y sévit



plutôt sous forme enzootique que sous forme épizootique et est localisée dans une région bien déterminée de la petite côte, ainsi que l'indique la carte. Cette région est délimitée par une demi-circonférence ayant Nianing pour centre, comprenant les villages de M'bour et Amboline, et laissant en dehors et parfaitement indemnes les villages de N'Gazobil, Salé. Popon-Guine, Joal, N'Gaparou, Khabane, Sarem, etc. Dans ces dernières régions les animaux vivent bien; les chevaux infectés à Nianing, que l'on transporte à Joal, ne bénéficient d'aucune amélioration, ils meurent aussi rapidement, mais, ne transmettent jamais la maladie aux chevaux de Joal.

Ainsi que cela a déjà été constaté en maint endroit, la maladie du sommeil se rencontre chez l'homme dans la même région; elle y a exercé, il y a quelques années, de terribles ravages; elle y semble actuellement en décroissance, quoiqu'on en observe encore quelques cas.

La maladie des chevaux passe pour avoir existé de tout temps, disent les uns, depuis plus de 20 ans, disent les autres. mais il est impossible de savoir à quelle époque elle a apparu dans le pays. On en retrouve cependant la trace dans le passage suivant d'un vieil ouvrage sur le Sénégal datant de 1853<sup>1</sup>. Il s'agit non plus de Nianing, mais d'une localité très voisine, située un peu au sud, et il est possible que l'affection se soit déplacée avec les *fly-belts*.

« Je m'arrêtai devant Fadiouth pour en prendre la vue. C'est un grand village entouré d'arbres touffus... A l'est du village, au milieu des bois, est encore un *canari* (lieu habité par les génies) très redouté. Le génie invisible, qui y préside, fait mourir subitement les chevaux qui y passent. On est même obligé de quitter ses souliers et de passer en silence. Par crainte de ce terrible génie, les *thiedosou*, soldats du *demel* et du *tègne*, n'attaquent jamais ce village, l'un des plus riches et des plus heureux du royaume du Sine. »

La maladie du sommeil aurait, d'après quelques-uns, été importée en 1875 par les Sossès, qui ont émigré dans le pays; mais il est beaucoup plus probable qu'elle y existait bien avant cette date et que son apparition est contemporaine de celle

1. *Esquisses sénégalaises*, par l'abbé P.-H. Boitot (Paris, Bertrand, 1853, p. 176, 177).

des tsétsé et de la trypanosomiasse des chevaux de Gambie.

La région infectée par *Tr. dimorphon* est très boisée et très humide pendant l'hivernage ou saison des pluies ; quelques marigots renferment encore de l'eau au mois de mars.

On y remarque beaucoup de mouches, qui tourmentent les animaux, surtout quand ceux-ci sont sous les arbres.

Les mouches piquantes sont beaucoup plus nombreuses en hivernage et on a même pu, ainsi que cela avait été déjà signalé par différents auteurs, récolter des tsétsé et des tabanides jusque dans les habitations et en particulier dans la résidence.

Les nombreux échantillons que nous avons pu récolter et que M. Laveran et M. Surcouf ont bien voulu déterminer appartiennent aux espèces suivantes :

*Glossina palpalis*. — *G. longipalpis*. — *Lyperosia longipalpis*. — *L. Thirouxi* (Roubaud). — *Stomoxys calcitrans*.

*Tabanus biguttatus* (Fab). — *T. Sufis*. — *T. diternatus* (Macq).

Deux espèces d'*Hematopota* (sp. ?).

Et de nombreuses variétés d'hippobosques.

Les animaux atteints par la trypanosomiasse des chevaux de Gambie, chevaux, ânes, mulets, présentent des symptômes constants. Au début de la maladie, on observe une certaine mollesse, les animaux sont paresseux, insensibles au fouet et indifférents aux piqûres des insectes : le rein ne fléchit presque pas au pincement, l'appétit est conservé et la respiration normale.

Dans la seconde période, les forces décroissent rapidement, l'amaigrissement est très marqué, bien que l'appétit soit conservé, les muqueuses apparentes sont pâles et exsangues. Les larmes s'écoulent abondamment des paupières et quelques sujets présentent de la cataracte mono ou bi-oculaire.

Le rein est tantôt insensible, tantôt très sensible. Les bourses sont relâchées, peu ou pas cedémaciées, insensibles aux piqûres d'épingle. Le pénis est à demi pendant. Les membres sont souvent engorgés, mais ce symptôme n'est constant que pendant les 3 ou 4 derniers jours de la maladie.

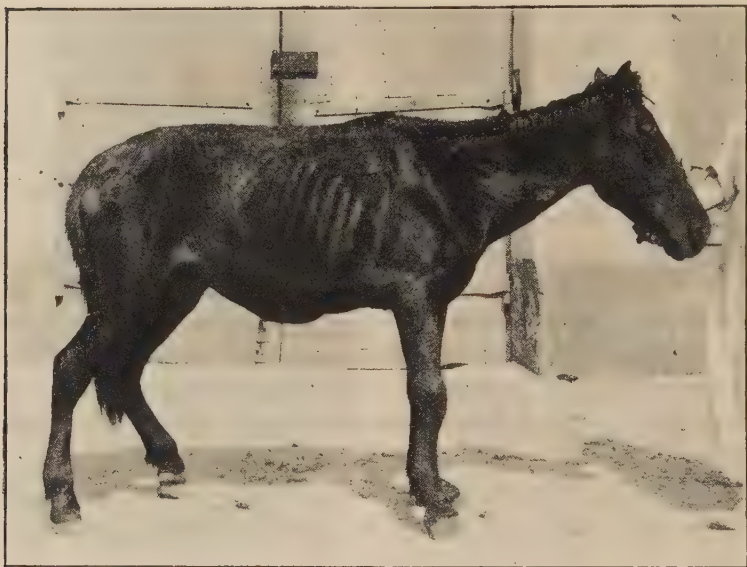
On constate du vacillement de l'arrière-main et quelquefois une boiterie de la hanche.

Dans la dernière période, les animaux sont efflanqués et d'une maigreur excessive (fig. ci-jointe). L'appétit est un peu

diminué, l'arrière-main est de plus en plus faible; les animaux chancellent sous la poussée de la main et tombent fréquemment. La paralysie postérieure progresse et l'animal meurt dans le coma.

Les ganglions de l'aîne sont quelquefois hypertrophiés et, dans un cas, nous avons pu constater la présence de *Trypanosoma dimorphon* dans la lymphe retirée de ces ganglions.

La durée de la maladie, de l'apparition des premiers symp-



tômes à la mort, est très variable : 4, 8, 30 jours et quelquefois 1 mois, exceptionnellement 3 mois. L'évolution semble plus rapide chez l'âne que chez le cheval.

Les espèces animales sensibles sont, par ordre de fréquence décroissante : les chevaux, les ânes, les mulets, les chiens. Il n'y a pas de bœufs ni de moutons dans la région infectée. Les chèvres paraissent réfractaires à l'infection naturelle, elles vivent très bien à Nianing.

L'autopsie d'un cheval, mort à la résidence, pratiquée immédiatement après la mort, permet de constater l'anémie profonde du sujet : les organes de la cavité thoracique et de l'abdomen sont exsangues. Le sang qui reste dans le cœur, arrêté en diastole, est rouge vineux, liquide, légèrement poisseux et coagule



très lentement à l'air, sans changer de couleur. On ne constate aucune lésion notable des organes respiratoires, digestifs et urinaires, non plus que du foie ou de la rate.

Nous ne nous attarderons pas à décrire très minutieusement *Tr. dimorphon* que de nombreux travaux antérieurs ont suffisamment fait connaître. Nous signalerons cependant que nos observations ayant porté sur un parasite n'ayant pas fait de nombreux passages dans les laboratoires, nous avons pu retrouver les 3 formes décrites par Dutton et Todd <sup>1</sup>. On sait en effet que ces formes se réduisent rapidement à deux dans les virus entretenus dans les laboratoires. Nous avons donc observé la grande forme longue et effilée, avec flagelle libre, décrite par les auteurs anglais.

La partie libre du flagelle peut être plus ou moins développée et le parasite plus ou moins étroit (Pl. IV, fig. 1, 2, 7). Nous avons de plus observé une forme effilée aux deux extrémités, présentant une largeur absolument inusitée  $5\ \mu$ , membrane ondulante comprise (fig. 3). Cette forme est très rare dans les préparations. Nous avons également observé des trypanosomes réduits à leur centrosome et à leur flagelle (fig. 7.) Ce sont là, sans doute, des résidus de parasites. Les formes les plus communes sont les formes moyennes à extrémité postérieure arrondie, mais on se tromperait étrangement en limitant à 2 ou à 3 types bien tranchés les figures qui représentent le parasite. On trouve en effet tous les degrés de transition entre les grandes formes et les petites dans le sens de la longueur, ainsi qu'entre les formes étroites, les formes larges et les formes en têtard.

*Tr. dimorphon* est un parasite essentiellement polymorphe. Nous avons réuni dans la planche IV quelques-uns des types que l'on peut rencontrer dans une préparation.

La multiplication se fait par division longitudinale en deux, plus rarement en 3; elle débute soit par le noyau (fig. 9, 10), soit par le centrosome et le flagelle.

Contrairement à ce qui a été avancé par différents auteurs <sup>2</sup>, nous avons, comme Dutton et Todd <sup>3</sup>, très souvent observé des granulations protoplasmiques dans les parasites de Nianing et nous ne pensons pas que l'absence de ces granulations puisse

1. DUTTON et TODD, *Trypanosomiasis exped. to Senegambia*, 1902. Liverpool, 1903.

2. LAYERAN et MESNIL, *Trypanosomes et Trypanosomiasis*, Paris (1904).

3. DUTTON et TODD, *Loc. cit.* p. 37.

demeurer un caractère distinctif de *Tr. dimorphon*, qui d'ailleurs est bien caractérisée par la variété de ses formes <sup>1</sup>.

Il est très fréquent d'observer l'agglutination des parasites dans le sang des animaux infectés (fig. 11, 12, 13).

Nous avons trouvé, dans une préparation, de petits corps réniformes, de  $5\mu$  de long sur  $1\mu$   $\frac{1}{2}$  de large, pourvus d'un noyau et groupés en amas (fig. 14). Le cheval chez lequel ces éléments ont été trouvés est mort de la trypanosomiose des chevaux de Gambie, sans que nous ayons pu éclaircir la question, et ces corps n'ont jamais été retrouvés dans le sang des chiens et des rats inoculés expérimentalement.

Nous avons enfin souvent retrouvé, chez les chevaux atteints, des formes endoglobulaires ressemblant à celles qui ont été décrites par Nissle <sup>2</sup> chez les rats naganés et traités par des cultures de *Bacillus prodigiosus*, et par Wendelstadt et Fellner <sup>3</sup> chez les animaux inoculés de Nagana et traités par le vert brillant et l'arsenic. Ces derniers auteurs les comparent aux corps de Leishman-Donovan. On voit en effet, dans certains mononucléaires, de petits corps pourvus d'un noyau, et quelquefois d'un centrosome (fig. 15 et 16), mais ce ne sont que des parasites, dont la digestion par les macrophages est commencée; la preuve nous en a été fournie par l'examen d'un mononucléaire, qui ne contient plus qu'une partie d'un flagelle avec un centrosome (fig. 17). La digestion terminée, le leucocyte se montre rempli de granulations protoplasmiques (fig. 18).

Nous ne nous étendrons pas plus longuement sur la morphologie de *Tr. dimorphon* qui a déjà été décrite à plusieurs reprises, nous avons cru simplement devoir signaler ce qui nous avait paru un peu original dans nos observations.

*Inoculations expérimentales.* — *Tr. dimorphon* a pu être inoculé positivement au chien et au rat. On observe chez ce parasite des races de virulence plus ou moins grande. C'est ainsi que la race isolée à Nianing tue régulièrement le chien en 15 jours, tandis que la race isolée à Bakel le tue très irrégulièrement et que cette

1. Ce travail était déjà en voie d'impression quand M. Laveran a décrit, sous le nom de *Tr. Pecaui*, un trypanosome voisin de *Tr. dimorphon* (Acad. des Sc., 4 fév. 1907).

2. NISSELE, *Zür Kenntniss der Nagana und Rattentrypanosomen*. Hyg. Rundschau., t. XIV, 1<sup>er</sup> nov. 1904, p. 1039-1041.

3. WENDELSTADT et FELLNER, *Ueber die Tierwirkung von Brillantgrün auf Naganatrypanosomen*. Zeitschr. f. Hyg., t. LVI, fév. 1906, p. 263-281.

race a fini par être perdue après quelques passages. à cause de sa faible virulence.

TRYPANOSOMA DIMORPHON DANS LA RÉGION DE BAKEL

Au mois de septembre 1906, M. Teppaz a été appelé à déterminer à Bakel la nature d'une affection sévissant sur un certain nombre de chevaux du poste et présentant les caractères d'une trypanosomiasse.

L'examen, fait sur place, du sang d'un cheval malade et les préparations obtenues des chiens inoculés, qu'il a ramenés au laboratoire, permet de se rendre compte que l'on a affaire à la trypanosomiasse des chevaux de Gambie.

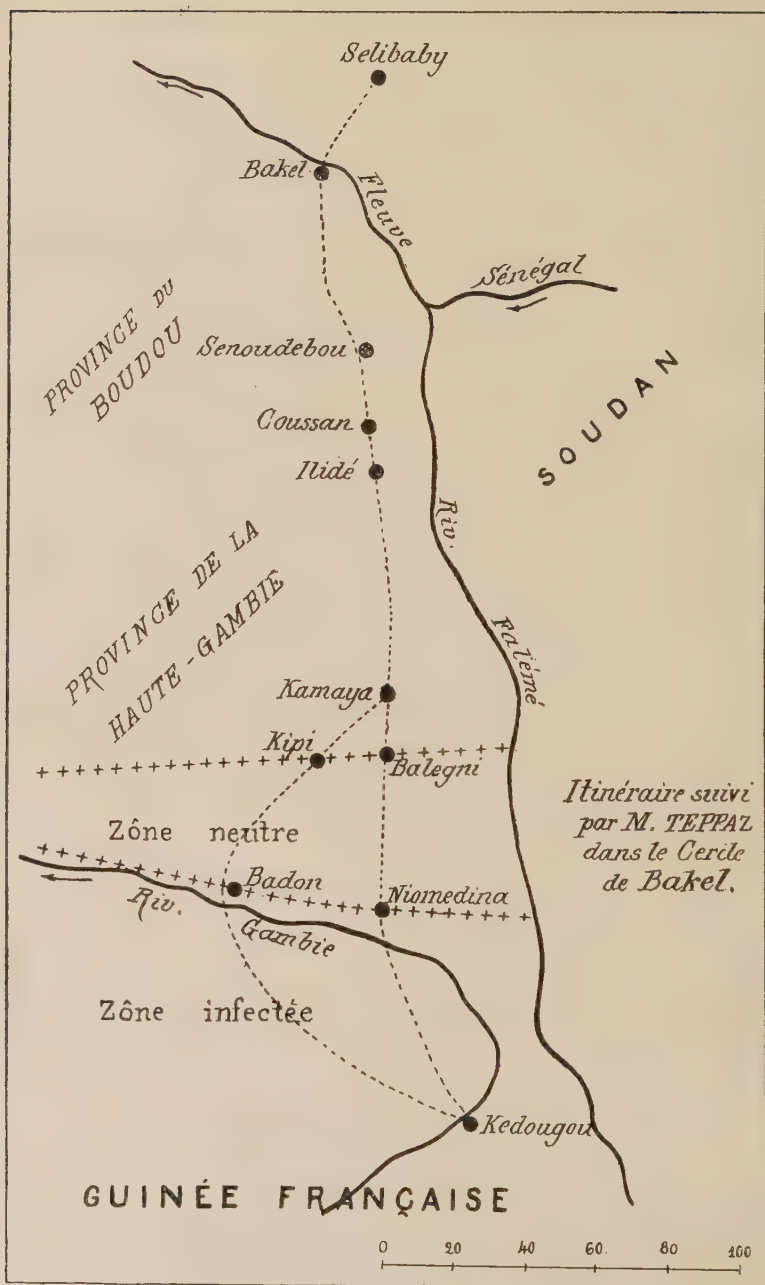
Cependant une enquête très sérieuse, faite à Bakel et au cours d'une tournée dans le cercle, a appris à M. Teppaz que la maladie n'existait pas dans la vallée du Sénégal et qu'elle ne se déclarait à Bakel que chez les chevaux qui avaient été envoyés en tournée dans les postes de Badon et de Kédougou, situés sur la haute Gambie, au sud de Bakel, entre le 13<sup>e</sup> et le 14<sup>e</sup> degré de latitude nord.

Le fait est tellement net, que l'administrateur de Bakel avait déjà renoncé de lui-même à envoyer ses chevaux dans les postes de la haute Gambie. Il avait commencé à en louer dans le pays, mais les indigènes n'ont pas tardé à leur tour à refuser d'envoyer leurs chevaux dans la zone dangereuse.

La région infectée comprend tout le bassin supérieur de la Gambie française, qui fait partie du cercle de Bakel. Ses limites sont peu précises. Tous les terrains boisés, bas et humides sont suspects et dangereux. Cette région est limitée au nord par une zone désertique de petite brousse, large d'environ 50 kilomètres, s'étendant de Niomedina à Balegni. Cette zone, qui ne renferme pas d'animaux, sépare assez nettement les régions indemnes des régions infectées.

Toute la partie nord, jusqu'au Sénégal, est indemne; on n'y a jamais constaté de cas de trypanosomiasse. La carte ci-jointe donne une idée générale de la zone infectée.

Nous pensons que les cas de trypanosomiasse, dus à *Tr. dimorphon*, qui ont été signalés dans la vallée du bas Sénégal





et au-dessous de Kayes, sont des cas importés et n'ayant pas formé foyer, par suite de l'absence en ces régions des mouches tsétsé. Par contre les tabanides, *Lyperosia Thirouxi* et *longipalpis*, les stomoxys et les hippobosques y abondent, ce qui donne à penser que seules les *Glossina* peuvent convoyer *Tr. dimorphon*.

Les animaux venant du bassin du bas Sénégal et pénétrant en Guinée n'y importent donc pas *Tr. dimorphon*, à moins qu'ils ne contractent la maladie en route en passant par les vallées de la Gambie et de la Casamance, qui sont les véritables réservoirs de l'affection et dans lesquelles les chevaux ne peuvent pas vivre.

Le cheval que Martin <sup>1</sup> a reconnu infecté à Konakry, venant de Matam (sur le Sénégal et au nord de Bakel), où il avait vécu 2 ans. « avait marché tout un mois jusqu'à Bandioulou (Gambie) où il avait été embarqué pour Konakry ».

On peut donc admettre que, dans la vallée du bas Sénégal, la trypanosomiasse des chevaux de Gambie n'existe pas à l'état endémique et que les cas qui y sont observés sont importés du sud. La ligne qui limite la zone de distribution de cette affection semble partir de Nianing (14°5'), et peut-être d'un peu plus au nord, sur la côte, pour s'infléchir jusque au-dessous de 13° dans l'intérieur, au niveau de Badon et de Kédougou, et dans la haute vallée du Bani et de la Volta.

Il ne faudrait pas croire, cependant, que l'endémie règne dans tout le territoire situé au-dessous de cette ligne. Alors qu'elle semble couvrir à peu près tout le pays en Guinée, en Casamance et en Gambie, au sud du fleuve Sénégal, pays beaucoup plus sec, pays de sables, et dans les régions limites de son aire, elle ne se retrouve que dans les points marécageux, humides et boisés, y formant alors de véritables *fly-belts*, quelquefois très éloignés les uns des autres.

#### LE SURRA OU M'BORI OBSERVÉ SUR LES DROMADAIRES DE LA RIVE DROITE DU SÉNÉGAL

Profitant de son séjour à Bakel, M. Teppaz est allé visiter, en face de cette résidence, le poste de Selibaby, où on lui avait signalé que des dromadaires étaient malades. Il a observé, dans le sang de ces animaux, un trypanosome fin et délié,

1. MARTIN, *loc. cit.*, p. 14-15.

absolument semblable à celui décrit par Cazalbou dans la M'Bori et identifié par Laveran <sup>1</sup> avec *Tr. Evansi*. Les chiens inoculés, ramenés au laboratoire, nous ont permis d'obtenir des préparations colorées d'après lesquelles M. le professeur Laveran a bien voulu confirmer notre diagnostic.

Cazalbou a rencontré la M'Bori dans la région située au nord de Tombouctou, elle existe dans tout le Sahel. Nous la retrouvons sur la rive droite du Sénégal et nous pensons que c'est cette affection qui décime les dromadaires en Mauritanie.

Le cours des fleuves, et celui du Sénégal tout particulièrement, serait funeste aux dromadaires. Les animaux viennent dans le bas Sénégal pendant la bonne saison, au moment de la traite des arachides. Ils transportent les graines oléagineuses jusqu'aux gares du chemin de fer les plus proches. Ils retournent en Mauritanie avant les premières pluies, et s'éloignent du cours du fleuve, pour se réfugier pendant la saison chaude et pluvieuse sur les plateaux du Tagant. Ce sont, on le voit, les mêmes mesures qui ont été prises par les indigènes dans le Sud-Algérien contre le Debab. Bien plus, les dromadaires, qui ont séjourné un certain temps dans le bas Sénégal prennent, dit-on, une certaine immunité : on les nomme *chameaux ouoloffs* et ils acquièrent une grande valeur, comme en Egypte les dromadaires qui passent pour avoir l'immunité contre le Debab et qu'on appelle *beatig-el-debeh* (préservés de la mouche). Comme le Debab, la M'Bori ne s'observe à Selibaby que sur les dromadaires. Les bœufs, les chevaux, les moutons, les chèvres n'en sont pas atteints.

Avec les frères Sergent <sup>2</sup>, nous pensons que ces deux affections sont très voisines sinon identiques, et que, sur la côte occidentale d'Afrique, la limite entre le Surra, trypanosomiose du nord à Tabanides ou à Stomoxys, et les trypanosomioses du sud à tsétsé, est formée par le fleuve Sénégal. Il ne séjourne jamais pendant toute l'année de chameaux sur la rive gauche du fleuve, ce qui fait qu'en dehors des animaux qui meurent au moment de la traite des arachides, on n'observe pas la M'Bori dans la colonie, mais il y a tout lieu de penser, puisque le

1. LAVERAN, De l'identité du Surra et de la Mbori. *C. R. A. des Sciences*, 26 décembre 1905.

2. EDMOND et ETIENNE SERGENT, El-Debab. Trypanosomiose des dromadaires de l'Afrique du nord. *Ann. de l'Institut Pasteur*, janvier 1905, p. 47.

voisinage du fleuve est reconnu pour être dangereux, que la limite de la zone d'endémicité de la M'Bori pourrait se prolonger au sud du fleuve jusqu'au 14° ou 15° degré de latitude nord, limite des tsétsé et des trypanosomiasés à glossines.

Nous n'avons récolté à Selibaby que 2 espèces de tabanides : *Tabanus teniola*, *T. ditaniatus* et des hippobosques.

## LÉGENDE DE LA PLANCHE IV

### *Trypanosoma dimorphon*.

Fig. 1 et 2. — Formes longues et effilées avec flagelle libre plus ou moins long.

Fig. 3. — Forme très large effilée aux deux extrémités.

Fig. 4-5-6. — Formes tronquées à la partie postérieure ou en têtard de tailles très diverses.

Fig. 7. — Un parasite réduit à son centrosome et à son flagelle.

Fig. 8-9-10. — Formes de division.

Fig. 11-12-13. — Agglutination.

Fig. 14. — Corps réniformes de nature inconnue.

Fig. 15-16. — Parasites englobés dans des mononucléaires.

Fig. 17. — Un centrosome et une partie d'un flagelle dans un mononucléaire.

Fig. 18. — Un mononucléaire après digestion d'un parasite, ne renfermant plus que des granulations protoplasmiques.

# Sur un Hémocytozoaire d'un Cheiroptère.

PAR LE D<sup>r</sup> J. J. VASSAL

MÉDECIN-MAJOR DES TROUPES COLONIALES.

(Avec la planche V)

J'ai pu examiner à Nhatrang (Annam), en 1904 et 1905, divers lots de chauves-souris, capturées dans les environs. Elles appartenaient à quatre espèces différentes : *Cynopterus marginatus*, *Scotophilus kuhli*, *Kerivoula picta*, *Vesperugo abramus*<sup>1</sup>. Ces deux dernières n'étaient représentées que par un spécimen unique, tandis que les autres en comptaient un grand nombre.

Chez un *Vesperugo*, espèce voisine de *V. abramus*, qui provenait d'une pagode bouddhique de la ville même de Nhatrang, l'analyse histologique du sang m'a permis de relever les particularités suivantes :

A l'état frais, entre lame et lamelle, on distingue, parmi les globules du sang, des éléments extraglobulaires, sphériques, réfringents, de 8  $\mu$ , 5 à 9  $\mu$  de diamètre, renfermant des grains de pigment mélanique très mobiles. Quand ils sont pressés par les hématies, ils peuvent prendre une forme ovoïde, mais cela ne constitue qu'une déformation accidentelle. La répartition du pigment est tantôt régulière dans le cytoplasme, tantôt en amas. Les grains sont gros et très noirs. Nous n'avons pas vu se produire de flagelles (microgamètes) dans nos préparations. Les hématies n'étaient point parasitées, pas plus que les leucocytes.

Une coloration au Romanowsky (suivant la formule de l'École de Liverpool) ne laisse aucun doute sur la nature de ces éléments. Il s'agit bien de gamètes mâles et femelles. Les gamètes femelles ont un protoplasme très chromophile, qui se colore en bleu violacé. Le noyau est arrondi ou peu irrégulier, petit, compact, généralement périphérique : il se teint en rouge rubis. Le pigment est disséminé avec une certaine régularité ; il est composé de fins bâtonnets (Pl. V, fig. 5).

Les gamètes mâles apparaissent d'une teinte générale rose violacé sur le fond bleu gris des globules rouges. Le noyau,

1. Je dois ces déterminations à M. O. Thomas, du *British Museum*, de Londres.



toujours volumineux, à contours mal délimités, est de la même couleur, mais d'un ton plus sombre, d'un lilas plus intense. Il occupe une position variable, rarement centrale, plutôt transversale, ou en calotte (fig. 6).

La zone protoplasmique qui entoure immédiatement le noyau est particulièrement chromophile; on y distingue même de très fins granules chromatiques, qui ont peut-être la valeur de chromidies. Dans cette zone, une boule chromatique tranche par ses contours nettement arrondis et sa forte chromaticité. Il n'existe rien de semblable chez les femelles. Elle mesure 1  $\mu$  environ et se colore en rose violacé, comme la chromatine nucléaire (fig. 6). Il est difficile d'assigner à ce corpuscule son rôle exact, dans cette étude préliminaire, où nous n'avons eu affaire qu'à des formes sexuées, au même stade de développement. Néanmoins il était important d'en signaler la présence. Les grains du pigment se placent sans aucune symétrie dans le protoplasme; ils forment le plus communément un amas aux tendances excentriques. Nous n'avons pas distingué de vacuoles, pas plus chez les macrogamètes que chez les microgamétocytes.

On comptait un gamète par 6-8 champs de microscope. La proportion des gamètes femelles aux gamètes mâles était de 1 à 3 environ.

Notre chauve-souris fut examinée pour la première fois le 28 mars 1905, c'est-à-dire au cours de la saison sèche, probablement en période de sommeil hivernal. Elle vécut en captivité 3 jours, pendant lesquels on renouvela les examens hématologiques. Ce furent les mêmes hématozoaires sexués qui se présentèrent avec la même fréquence. L'autopsie n'apprit rien de particulier. Pas plus dans le sang que dans la moelle des os ou dans la rate, on ne trouva de formes sexuées différentes.

Les schizontes firent complètement défaut. Nous n'avons pu mettre en évidence ni grains de Schüffner ni grains analogues.

Le sang offrait d'ailleurs des particularités qui ont déjà arrêté certains observateurs, au cours de l'étude des hématozoaires des chauves-souris. Des hématies, sans présenter de déformations spéciales ni de dimensions inaccoutumées, se teignaient plus fortement que les autres par la méthode de Romanowsky, de telle sorte qu'elles tranchaient sur l'ensemble

bleu grisâtre. Leur ton était bleu plus ou moins effacé. Tantôt leur cytoplasme semblait d'une composition homogène et d'une plasticité uniforme, tantôt il contenait des portions pâles ou même d'aspect vacuolaire. Elles devenaient polychromatophiles.

Dionisi (6) a constaté, dans le sang de ses chauves-souris, une altération qui, correspondant « à la dégénérescence anémique d'Ehrlich », était très marquée dans les espèces atteintes du « type estivo-automnal » sans pigment. Quelques érythrocytes contenant *Achromaticus vesperuginis*, sont regardés comme spécimens dégénérés. Il semble cependant que ce soient là des érythrocytes au stade primitif, porteurs de restes nucléaires plutôt que de véritables hématozoaires. L'erreur était particulièrement aisée à commettre, puisque *A. vesperuginis* se réduit parfois à un point de chromatine.

Parmi les érythrocytes qui se montraient plus basophiles ou polychromatophiles, j'en ai étudié un assez grand nombre qui avaient de la chromatine dans leur intérieur. Pour la plupart, c'était seulement un amas sphérique unique, soit au milieu du cytoplasma, soit à la périphérie de 0,3 à 0,5  $\mu$  de diamètre, et dont la coloration vive, saillante, sans linéament intermédiaire, évoquait plutôt l'idée d'une spore que d'un noyau véritable (fig. 4).

En second lieu, ce même élément s'entourait d'un très mince liseré rose (fig. 2). Ce liseré pouvait prendre un développement tel qu'il était difficile de ne pas songer à une forme commune d'hématozoaire endoglobulaire. D'autres fois, à la limite des portions pâles ou pseudo-vacuolaires des hématies, on observait des amas de 2, 3 ou plusieurs karyosomes (fig. 3, 4).

Par conséquent nous avons dans nos préparations des séries d'érythrocytes à stades nucléaires, témoignant d'un sang pathologique, tels qu'on en rencontre dans de nombreuses anémies ou cachexies. Au surplus, nous savons qu'ils ne sont pas rares dans les affections de l'homme et des animaux, où le sang est envahi par un protozoaire, piroplasmoses, trypanosomiasés. Smith et Kilborne (20) les avaient des premiers signalés dans la Texas fever.

Récemment Nissle (17) a de nouveau appelé l'attention sur ces formes anormales des hématies chez des animaux naganés. Il décrit des globules rouges qui s'incurvent en croissants, ou

qui se distinguent seulement par une teinte plus foncée, ou par de la métachromasie. D'autres renferment dans leur intérieur des restes nucléolaires. On voit aussi parfois des masses de chromatine par 2 ou plusieurs, que Nissle appelle des centrosomes, entourées d'une auréole claire ou disposées dans des figures de division en 8 de chiffre.

Par les travaux de Hayem (10), Ehrlich (9), Jolly (11), Bloch (5), etc., nous connaissons la genèse des érythrocytes nucléées et des globules rouges polychromatophiles.

Leur interprétation n'est pas toujours aisée. A une époque où les méthodes de coloration étaient encore imparfaites, les erreurs devaient être difficilement évitables. G. Schmauch (21) a décrit dans le sang des chats jeunes et adultes des hématies renfermant des corpuscules qui seraient des restes nucléaires. Mais les « corpuscules de Schmauch » traduiraient une altération banale, et ne devraient pas être rattachés à une origine nucléaire, d'après Jolly et Vallée (12).

Les « corps primitifs » de Plehn (19) ne sont plus aujourd'hui regardés par personne comme des formes initiales de paludisme.

A plusieurs reprises, Laveran (14) a mis en garde contre les « pseudo-hématozoaires », qui sont généralement des hématies nucléées, granuleuses ou mal fixées. Chez les Chéloniens et chez les Poissons, les globules rouges sont munis de granulations qui donnent souvent le change. Laveran cite comme exemples de confusions, dans ces dernières années, les pseudo-piroplasmes de Lefas (15) et l'agent de la « Spotted fever » de Wilson et Chowning (26).

Un grand nombre de moustiques, comprenant des *Myzomyia Rossii* et des *Culex pipiens*, furent placés dans la cage de notre chauve-souris. Ceux qui avaient piqué furent mis de côté. On les sacrifia à des périodes comprises entre 1 et 10 jours, on disséqua leur estomac et leurs glandes salivaires. L'examen fut négatif.

Parmi les ectoparasites de notre chauve-souris, il fut possible de relever des *Nycteribia oceanica* Bigot et des *Rhyncholophus* sp. ? Nous trouvâmes les Diptères chez la plupart de nos Cheiroptères; les Acariens furent rares ou manquèrent chez un grand

nombre. Chez aucun d'eux il n'y eut de lésions permettant de croire à un commencement d'infection.

La pathologie du sang est vraiment des plus variées chez les Cheiroptères. Les trypanosomes, les spirilles, les hémamibes ou plasmodies y ont été retrouvés tour à tour par maint auteur. C'est au moment où les recherches sur la malaria étaient poursuivies en Italie avec le plus d'ardeur que Dionisi (6) fit paraître son mémoire sur les parasites du sang des chauves-souris. Le fait qui suscita le plus d'intérêt et que Dionisi s'attacha à mettre le plus en lumière, ce fut la parenté des formes nouvelles avec celles de l'homme. Il lui sembla impossible de les distinguer. « La structure du parasite, ajouta-t-il, ne se montre en rien différente de celle du parasite des fièvres estivo-automnales.

Cette « malaria des chauves-souris » était représentée par trois espèces :

*Polychromophilus murinus*, *Polychromophilus melanipherus*, *Achromaticus vesperuginis*, les deux premières pigmentées et « ressemblant aux formes quartes » et l'autre, « proche des formes estivo-automnales. sans pigment ». Les chauves-souris infectées étaient : *Vespertilio murinus*, *Miniopterus schreibersii*, *Vesperugo noctula*.

Cependant, malgré la multiplicité des figures, qui remplissent plusieurs planches, l'ensemble manque de précision. L'auteur ne se prononce pas franchement sur les formes sexuées.

La voie frayée par Dionisi ne manqua pas d'être suivie. Nous possédons aujourd'hui toute une bibliographie sur la pathologie du sang des Cheiroptères.

Nous ne parlerons pas de la spirillose de Nicolle et Comte (16), ni des trypanosomiasés diverses : Grassi (6), Dionisi (6), Testi (6), Sambon, Donovan, E. et E. Sargent (28), Kisskalt (13). G. Bowhill (4), Petrie (18), Bettencourt et França (3), Battaglia (1); mais nous passerons rapidement en revue les hématozoaires endoglobulaires des chauves-souris, afin d'essayer une comparaison avec les formes nouvelles rencontrées chez *V. abramus*.

Après Dionisi, nous avons à citer Bowhill (4), Kisskalt (13), Gonder (8), Dutton-Todd-Tobey (7) et Schingareff (22).

Le parasite de Bowhill a été découvert dans une espèce de chauve-souris du Sud-Afrique. *Vespertilio capensis*. Il est endo-



globulaire et pigmenté. Nous avons sans doute affaire à une espèce voisine des *Polychromophilus* de Dionisi, comme le veut l'auteur, mais sans preuves convaincantes, car la description et les photographies sont trop incomplètes.

Richard Gonder (8) a retrouvé chez *Vesperugo kuhli* l'*A. vesperuginis* de Dionisi. Les faits originaux qu'il signale renouvellent nos connaissances sur cet hématozoaire. Il distingue des formes petites, effilées, falciformes, ou allongées en poire, avec un seul noyau; d'autres plus grandes, amiboïdes, avec un noyau périphérique simple ou en voie de division. Les stades adultes les plus différenciés possédant un karyosome à 4 éléments, dont chacun reproduit un nouveau parasite, véritable piroplasma. Avant de subir cette transformation, les karyosomes ont passé par une phase chromidiale, donnant l'impression d'une forme sexuée. Quoi qu'il en soit, malgré la perfection des figures tirées en couleurs, on ne peut affirmer que l'on se trouve bien en présence de gamètes.

Karl Kisskalt (13) a vu dans le sang d'un grand nombre de *Vesperugo pipistrellus* un parasite endoglobulaire. Plusieurs individus du même lot montraient une trypanosomiase spéciale, et l'un d'eux hébergeait les deux parasites. Les formes amiboïdes en anneau dominaient, de 1/6 à 1/3 d'hématie, avec 1 à 8-10 grains de chromatine. Il n'y avait point de pigment. Kisskalt les rapproche des formes d'*Achromaticus vesperuginis*. Il ne mentionne point de gamètes.

Berestneff (2) cité par Schingareff (22) et Galli Valerio (24) ont retrouvé *A. vesperuginis* chez *V. noctula*.

Dutton, Todd et Tobey (7) ont examiné, en Gambie et au Congo, le sang de chauves-souris appartenant à cinq espèces différentes. Chez trois individus seulement, ils ont trouvé un parasite endoglobulaire, qu'ils rapprochent de *Polychromophilus melanipherus*. Ces savants signalent des gamètes, mais leur description, d'ailleurs courte, ne s'accompagne pas de figures.

Au cours de la publication de ces notes, il a paru un mémoire de A. J. Schingareff (22) sur deux hémocytozoaires des chauves-souris, *Vespertilio daubentoni* et *Miniopterus schreibersii*. Chez la première de ces espèces, on trouve les parasites dans le sang et dans les frottis de foie et de rate. Les gamètes sont prédominants et très nets. Des formes sporu-

lées et intraleucocytaires très remarquables ne se trouvent que dans le foie et la rate. L'autre espèce ne possède point de formes sporulées, mais les microgamétocytes comptent « 1, plus rarement 2 et plus de grains de chromatine, rappelant beaucoup des centrosomes ».

A. Schingareff rapproche ses hémocytozoaires des *Polychromophilus* de Dionisi, tout en insistant sur des points de parenté avec les parasites de la tierce.

En définitive, les hématozoaires des chauves-souris décrits jusqu'ici rentrent dans les trois types primordiaux créés par Dionisi, tels que le résume le tableau suivant :

1<sup>o</sup> *Polychromophilus murinus*.

<i>Vespertilio murinus</i>	Dionisi.
— <i>capensis</i>	Bowhill.
— <i>daubentoni</i>	J.-A. Schingareff.

2<sup>o</sup> *Polychromophilus melanipherus*.

<i>Miniopterus schreibersii</i>	Dionisi.
— —	J.-A. Schingareff.
— —	Dutton, Todd et Tobey.

3<sup>o</sup> *Achromaticus vesperuginis*.

<i>Vesperugo noctula</i>	Dionisi.
— —	Berestneff.
— —	Galli-Valerio.
— <i>kühli</i>	Richard Gonder.
— <i>pipistrellus</i>	Karl Kisskalt.

Chacun de ces types comprend des formes sexuées. *A. vesperuginis*, qui semblait d'abord en manquer, doit à R. Gonder d'avoir comblé cette lacune.

Si l'on considère les caractères tirés du pigment, nous voyons que les hématozoaires des Cheiroptères se partagent naturellement en deux groupes. Le premier, représenté par *A. vesperuginis*, manque de pigment ; le second, pourvu de pigment, comprend les *Polychromophilus*.

C'est dans ce dernier groupe que nous devons placer l'espèce que nous avons décrite chez *Vesperugo abramus*. Par conséquent

nous éliminerons de suite l'*Achromaticus vesperuginis* de Dionisi et de Gonder pour nous arrêter aux formes pigmentées.

Les gamètes, pour Dionisi, sont « des formes de léthargie, parce que, pendant une longue période d'observation, on ne voit pas autre chose ». C'est plutôt à l'aide des figures qu'on peut faire le diagnostic entre les macrogamètes et les microgamétocytes qu'il décrit.

Le grain de chromatine extranucléaire, que nous avons trouvé chez nos gamètes mâles, n'est point mentionné par Dionisi. Mais si l'on regarde de plus près les figures, notamment 32 et 44 de la planche VI, on ne peut manquer de discerner quelque chose de comparable.

Les Hématozoaires de Schingareff se rapprochent des espèces à pigment que Dionisi a nommées *Polychromophilus*. L'un d'eux se fait remarquer par la présence, chez les microgamétocytes, de grains chromatiques extranucléaires, que l'auteur interprète comme des centrosomes. Le plus souvent uniques, ils peuvent aussi être au nombre de deux et davantage. Le parasite de *Vespertilio daubentoni* n'a pas de centrosomes, mais il offre une particularité nouvelle des corps sporulés. J. A. Schingareff a été frappé de la prédominance des gamètes sur les schizontes. C'est à juste titre que ce savant fait rentrer dans le cadre tracé par Dionisi les hémospories dont il a transformé la description.

Retrouvant un parasite du sang dans une espèce déjà incriminée par Dionisi (*Miniopterus schreibersii*), il était naturellement porté à confirmer le type plutôt qu'à en créer un nouveau. Mais, d'un autre côté, il est plausible d'admettre que des hématozoaires différents puissent se voir ensemble dans le sang d'une chauve-souris.

Quant à Richard Gonder, les constatations originales qu'il a faites l'ont également rapproché de Dionisi.

Remarquons en passant que les formes sexuées de l'hématozoaire de *V. abramus* rappellent les formes analogues que nous avons décrites chez le *Sciurus griseimanus* d'Annam (25). Mais, si elles se colorent toutes les deux au Romanowsky d'une manière presque identique, celles des Cheiroptères offrent des dimensions supérieures, et leur pigment est plus noir et plus gros. La différence principale consiste jusqu'ici, dans l'absence

de corpuscule de chromatine extranucléaire chez les éléments analogues du parasite de l'écureuil.

Pour définir ce corpuscule chromatique et lui donner son interprétation véritable, il faudrait le suivre à travers les modifications ultérieures des microgamétocytes. Mais nous n'avons pu fixer que des phases très voisines du phénomène.

Nos figures représentaient un grand nombre de formes sexuées mâles, superposables à peu de chose près.

Une hypothèse ne peut, dans ces conditions, être formulée qu'avec beaucoup de réserve.

Le corpuscule de chromatine, dont nous avons fourni les caractères plus haut, est toujours unique dans nos observations. On pourrait alors penser à un centrosome. Et c'est l'opinion de J. A. Schingareff, qui a vu des productions plus ou moins analogues dans le cytoplasme du parasite de *Miniopterus schreibersii*. Toutefois, dans le cas de Schingareff, on rencontre parfois plus de deux corpuscules ou masses de chromatine. De même, dans les figures de Dionisi correspondant au *Polychromophilus melanipherus*, ces masses sont en nombre variable.

Cette multiplicité ne s'accorde guère avec l'idée de centrosome.

Peut-être s'agit-il d'un stade préparatoire à la maturation et à la formation des microgamètes?

Quoi qu'il en soit, dans le but de mettre plus de précision dans un sujet déjà complexe, nous proposons de désigner sous le nom de *Plasmodium* (ou *Hæmamoeba*) *melanipherum*, variété *monosoma*, l'hémocytozoaire de notre chauve-souris. Il répond à la description de *Polychromophilus melanipherus* de Dionisi et surtout de Schingareff, avec cette particularité que les microgamétocytes portent *un seul* corpuscule chromatique extranucléaire, tel que nous l'avons décrit.

Nous exprimons toute notre gratitude à MM. Laveran et Mesnil pour leurs conseils très précieux au cours de ce travail.



## BIBLIOGRAPHIE

1. — BATTAGLIA M. Alcune ricerche sopra due tripanosomi. *Trypanosoma vespertilionis*, *Trypanosoma Lewisi*. — In-8°, 8 p., 4 fig. Rome (*Extr. d. Annali di Med. Navale*, Anno X, vol. 2, fasc. 5).

2. — BERESTNEFF. Cité par A.-J. Schingareff. (Communication orale.)

3. — BETTENCOURT ET C. FRANÇA. (Inst. bact. Camera Pestana, Lisbonne.) Sur un Trypanosome du blaireau (*Meles taxus* Schreib). Sur un T. de la chauve-souris. *C. R. Société Biologie*, t. LIX, 14 oct. 1905, p. 305-307.

4. — THOMAS BOWHILL (Grahamstown). Note on Hæmatozoa observed in a bat and the occurrence of *Acanthia pipistrelli* Jenyns in South Africa. *Journal of Hyg.*, t. VI, 9 août 1906, p. 246-247.

5. — BLOCH. Beiträge zur Hæmatologie, *Zeitschrift f. klinische Medizin*, t. XLIII, p. 420.

6. — DIONISI A. Les parasites endoglobulaires des chauves-souris, *Archives Italiennes de Biologie*, tome XXXI, fasc. 4, 1899, p. 153-156. *Atti della Reale Accademia dei Lincei*. Anno CCXCV, vol. VII, fasc. IX, 1898. Die Malaria einiger Fledermausarten. *Untersuchungen zur Naturlehre des Menschen und der Thiere*, t. XVII, Roth, Giessen.

7. — E. DUTTON, JOHN L. TODD, TOBEY. Concerning certain parasitic protozoa observed in Africa. *Memoir XXI of the Liverpool School of tropical medicine*, septembre 1906, p. 87-97, 2 pl.

8. — RICHARD GONDER (Rovigno). *Achromaticus vesperuginis* (Dionisi). *Arbeit. aus d. Kais. Gesundheitsamte*, t. XXIV, f. 2, 1906. Springer, Berlin.

9. — EHRLICH. *Zur Physiologie u. Pathologie der Blutscheiben*, *Charité-Analen*, t. X, 1885.

10. — HAYEM. *Du sang et de ses altérations anatomiques*.

11. — J. JOLLY. Sur la formation des globules rouges des mammifères. *Congrès international d'anatomie*. Genève, août 1905. *Comptes rendus de la Soc. des Anatomistes*, p. 108. *C. R. Soc. Biologie*, 25 mars 1905, t. LVII, p. 528.

J. JOLLY. Sur la Phagocytose des noyaux expulsés des hématies des Mammifères, *C. R. Soc. Biologie*, t. LXI, 21 juillet 1906, pl. 79-82.

12. — JOLLY ET VALLÉE. Sur les corpuscules de Schmauch et sur la composition histologique du sang de chat, *C. R. Soc. Biologie*, n° 31, 9 nov. 1906, p. 350-352.

13. — KARL KISSKALT (Inst. Hyg. Giessen). Blutparasiten bei Fledermäusen. *Centralblatt für Bakter. I. Orig.*, t. XL, 16 déc. 1905, p. 213-217.

14. — LAVERAN A. Pseudo-hématozoaires endoglobulaires. *C. R. Soc. Biologie*, t. LV, séance du 25 avril 1903, pl. 504-507, fig. in texte. — Pseudo-hématozoaires endoglobulaires. *C. R. Acad. Sciences*, t. CXL, 8 mai 1905, p. 1211, fig. in texte.

15. — E. LEFAS. Sur la présence de corpuscules spéciaux dans un cas d'anémie grave. *Arch. méd. expér.*, t. XVII, janvier 1905, p. 87-90, fig. in texte. — L'anémie corpusculaire. *Arch. gén. méd.*, 21 mars 1905, p. 705-710, 1 pl.

16. — C. NICOLLE ET C. COMTE. Sur une nouvelle spirillose. *C. R. Soc. Biologie*, t. LIX, 22 juillet 1905, p. 200-202. — Contribution à l'étude des trypanosomes des Cheiroptères, *C. R. Soc. Biologie*, t. LX, 20 avril 1906, p. 736-738. — Sur une spirillose d'un Cheiroptère (*Vespertilio Kuhl*). *Ann. Inst. Pasteur*, t. XX, 25 avril 1906, p. 314-320, 1 pl.

NICOLLE C. ET COMTE C. Faible réceptivité d'une chauve-souris par un Trypanosome pathogène. *C. R. Soc. Biologie*, Paris, t. LVIII, n° 6, p. 245-246.

17. — A. NISSELE. Beobachtungen am Blut mit Trypanosomen geimpfter Thiere. *Arch. für Hyg.*, t. LIII, 1905, p. 184-204, 1 pl.

18. — PETRIE G. F. (Serum, departm., Lister Institute). Observations relating to the structure and geographical distribution of certain trypanosomes. *Journ. of Hyg.*, t. V, avril 1905, p. 194-200.

19. — In Manson. *Tropical diseases*, p. 6, 3<sup>e</sup> éd.

20. — TH. SMITH and F. S. KILBORNE. Investigations into the nature causation and prevention of Texas or Southern cattle fever. *U. S. dep. of. Agricult. Bull.* n° 1. On changes in the red blood corpuscles in the pernicious anæmia of Texas cattle Fever.

21. — G. SCHMAUCH. Ueber endoglobuläre Körperchen in den Erythrocyten der Katze. *Virchows Archiv*. 1899. Bd 156, p. 201-244, 1 pl.

22. — A.-J. SCHINGAREFF. Des Hémosporidies des chauves-souris, *Archives des Sciences biologiques*, publ. par l'Institut Impérial de médecine expérimentale à Saint-Petersbourg, tome XII, n° 3, Saint-Petersbourg, 1906. Edit. franç.

23. — SERGENT ED. ET ET. Sur des trypanosomes des chauves-souris, *C. R. Soc. Biol.* Paris, t. LVIII, n° 2, p. 53-55.

24. — GALLI VALERIO. Notes de parasitologie et de technique parasitologiques, *Centralblatt f. Bakt., I, Originale*, t. XXXIX, p. 230, 1905.

25. — J.-J. VASSAL. Sur un hématozoaire endoglobulaire pigmenté d'un écureuil de l'Annam. *C. R. Soc. Biologie*, n° 8, 3 mars 1905, p. 350-354. — Sur un hématozoaire endoglobulaire nouveau d'un Mammifère. *Annales de l'Institut Pasteur*, tome XIX, avril 1905, p. 224-232, 1 pl. en coul.

26. — L. B. WILSON et W. M. CHOWNING. *Spotted fever* des Montagnes Rocheuses, *Rept. of the Montana State*, p. 25-91, 3 pl., nov. 1902.

## LÉGENDE DE LA PLANCHE V

Fig. 1. — Érythrocytes polychromatophiles, ou non, avec point chromatique unique, avec ou sans liséré.

Fig. 2. — Érythrocytes polychromatophiles avec point chromatique unique entouré d'une zone.

Fig. 3. — Érythrocytes avec pseudo-hématozoaires.

Fig. 4. — Érythrocytes à portions pâles ou pseudo-vacuolaires renfermant des amas de karyosomes.

Fig. 5. — Gamètes femelles.

Fig. 6. — Gamètes mâles.

# PROCÉDÉ SIMPLE ET RAPIDE

DE

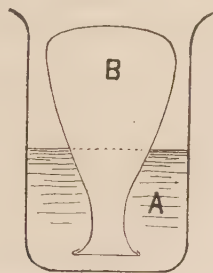
## Préparation des milieux gélosés et gélatinés.

PAR M. BISSÉRIÉ

PHARMACIEN-MAJOR DE 1<sup>re</sup> CLASSE

---

Tous ceux qui ont eu à employer des milieux gélosés connaissent les difficultés de préparation de ces milieux, difficultés provenant surtout du long temps que demande leur filtration, laquelle nécessite d'ailleurs des appareils spéciaux.



Le procédé suivant permet de préparer rapidement ces milieux parfaitement limpides à l'aide du seul autoclave :

Le milieu gélosé (ou gélatiné, ou tout autre) est préparé au bain-marie dans un vase cylindrique en verre de Bohême A ; dès que la gélose est ramollie, on introduit dans ce premier récipient un vase conique (ou ballon) B. le goulot en bas, touchant le fond du premier récipient. Ce vase conique a préalablement été préparé de la façon suivante :

Une toile fine (batiste) est bien tendue et solidement ficelée sur le goulot ; par-dessus cette membrane on applique un morceau de papier à filtrer Chardin et par-dessus ce dernier une nouvelle membrane de toile, ces deux dernières étant ficelées ensemble sur la première. Le tout est introduit dans l'autoclave que l'on chauffe, d'abord à 100° robinet ouvert. puis. *quand tout l'air est chassé*, à 120° robinet fermé ; l'air du vase conique est complètement chassé et remplacé par de la vapeur d'eau. Après quelques minutes à 120°, on laisse refroidir l'autoclave, et lorsque l'aiguille du manomètre est revenue à zéro, on ouvre très

*lentement* le robinet pour laisser pénétrer l'air *peu à peu*; par suite du refroidissement, la pression atmosphérique fait pénétrer la totalité du liquide chaud dans le vase conique B, à travers la triple membrane filtrante; ce récipient contient alors un liquide très limpide qui, ayant été filtré après stérilisation à 120°, ne risque plus de se troubler lorsqu'on le portera de nouveau à cette température après l'avoir distribué dans d'autres récipients, s'il y a lieu.

Une demi-heure suffit pour la préparation, filtration et stérilisation du milieu, et l'on n'a aucune perte de ce dernier.

#### *Recommandations pratiques.*

1° Ne fermer le robinet que lorsque l'air est complètement chassé de l'autoclave ;

2° N'ouvrir le robinet que peu à peu, très lentement, pour que la rentrée de l'air ne soit pas trop brusque, ce qui ferait marcher la filtration trop vite et risquerait de crever le filtre ;

3° Dès que tout le liquide est passé dans le vase conique B, retourner celui-ci, le col en haut ;

4° Afin d'éviter que la vapeur et l'eau de l'autoclave ne pénétrent dans le liquide à stériliser, on peut fermer le vase A par un couvercle quelconque (cristallisoir ou capsule) simplement posé sur ce récipient.

---



# Sur le traitement de la rage par le radium

PAR MM. G. TIZZONI ET BONGIOVANNI

---

## RÉPONSE A M. LE D<sup>r</sup> A. CALABRESE

---

Après notre réponse au mémoire du D<sup>r</sup> Danysz (*Annales de l'Institut Pasteur*, N° 8, 1906) nous ne devrions faire aucune remarque au sujet du récent travail du D<sup>r</sup> Calabrese; nous ne pouvons cependant nous empêcher de relever les multiples erreurs de concept et de méthode qu'il renferme.

En effet, le D<sup>r</sup> Calabrese, en affirmant « que les radiations sont les émissions du radium qui passent facilement à travers le mica et le verre », montre ne pas savoir que quelques-unes d'entre elles, les rayons X par exemple, sont complètement arrêtées par les milieux susmentionnés; en insistant sur les expériences pratiquées au moyen de radium renfermé dans un tube de verre maintenu devant l'œil à une distance d'un 1/2 centimètre, il fait l'effet de n'avoir absolument pas compris que dans ce cas-là, les radiations qui se perdent sont plus nombreuses que celles qui sont utilisées; en invoquant les émanations comme cause déterminante de la lésion locale, il montre qu'il ignore que celle-ci est donnée exclusivement par les radiations; enfin, en attribuant au radium des altérations aussi graves et aussi étendues que le décollement de la peau intéressant la moitié de la face, par exemple (*Riforma Medica*, N° 2, 1906), il prouve qu'il ne sait pas que le radium détermine des lésions limitées exclusivement au point de son application (chute des cils et des poils voisins, blépharite ulcéreuse, etc...) et que par conséquent les autres lésions doivent reconnaître une cause différente. Au reste, ce n'est pas de la bonne logique que celle qui consiste à combattre les faits en relevant l'apparente contradiction à laquelle donne lieu leur interprétation. Les faits sont et resteront tels que nous les avons annoncés; plus de 80 animaux qui ont survécu à nos expériences (et parmi ceux-ci un grand nombre purent être maintenus en vie pendant plus d'un an) sont là pour le démontrer; ce qui nous le prouve

encore, ce sont les nombreuses expériences de contrôle que nous avons répétées devant les étudiants et en présence de collègues des plus compétents.

Pour ce qui regarde leur interprétation, il est naturel que celle-ci puisse varier suivant le progrès de nos connaissances.

Les expériences entreprises au moyen d'échantillons renfermés dans les boîtes anglaises ordinaires nous avaient conduits tout d'abord à nier toute participation des émanations dans la décomposition *in vitro* du virus rabique; cela, parce que, à ce moment, personne ne soupçonnait que, même à travers la fermeture de l'appareil, les émanations pussent facilement se répandre; des expériences successives nous ont obligés à modifier notre opinion à ce sujet, en nous prouvant que l'élimination complète de telles émanations, obtenue par les moyens rigoureux mis en usage par nous, annule l'action décomposante du radium sur le virus rabique qui en vient ainsi à conserver intégralement son pouvoir pathogène.

Ce n'est pas tout encore; si les recherches précédentes nous démontraient la nécessité de la présence des émanations pour annuler *in vitro* l'action du virus rabique, d'autres recherches, que nous publierons sous peu, nous disent que ces émanations, bien que nécessaires, ne suffisent pas, elles seules, sans le concours des radiations, à déterminer les effets signalés.

M. Calabrese voit donc que, même sur ce point, il ne peut se flatter de trouver dans nos travaux confirmation de ses recherches *postérieures*, et bien moins encore de ses résultats *négatifs*.

Pour ce qui est de la lésion des paupières, nous maintenons intégralement ce que nous avons annoncé : à savoir qu'un échantillon de 2 centigrammes de bromure de radium à 100,000 U. R. par centigramme ne donne lieu à aucune lésion de la partie, même si l'application se prolonge pendant plusieurs heures; la lésion s'observe, au contraire, quand on fait usage d'échantillons plus forts (1 décigramme à 500.000 U. R. par centigramme) du genre de celui que nous avons acquis plus tard; nous ne voyons pas non plus quels rapports cela peut avoir avec la possibilité de la guérison de la rage, pour l'obtention de laquelle on pourrait laisser de côté la chute des cils, la blépharite ulcéreuse et même davantage, à condition de sauver la vie.



Pour ce qui est de l'application à l'homme, c'est l'expérience seule et non M. Calabrese qui pourra nous dire si elle est possible; de toute façon, qu'elle réussisse ou non, elle ne pourra modifier en rien le principe scientifique que le radium, *dans des conditions déterminées*, est capable de détruire *in vitro* le virus rabique et de guérir la rage chez l'animal.

---

## ERRATA

M. NICOLLE et ADIL-BEY. *Action de la bile*, etc.

(*Ces Annales*, janvier 1907.)

---

Page 21, ligne 32. Au lieu de :  $1/200$ , lire :  $1/2000$ .

Page 23, ligne 13. Au lieu de : b. typhique, lire : le b. typhique.

M. Nicolle. Sero-immunité, etc. (même fascicule).

Page 26, ligne 19. Au lieu de 63 cgr., lire : 64 cgr.

---

---

*Le Gérant : G. MASSON.*

---

Sceaux, — Imprimerie Charaire.